

*Modelo Espacio - Temporal del Ciclo Celular utilizando
Autómatas Celulares con Distribución de Panal*

CARLOS ANDRÉS SIERRA VIRGUEZ
INGENIERO DE SISTEMA, M.Sc.(C)
CÓDIGO: 300178



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS E INDUSTRIAL
BOGOTÁ, D.C.
JUNIO DE 2014

*Modelo Espacio - Temporal del Ciclo Celular utilizando
Autómatas Celulares con Distribución de Panal*

CARLOS ANDRÉS SIERRA VIRGUEZ

INGENIERO DE SISTEMA, M.Sc.(C)

CÓDIGO: 300178

TRABAJO DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MAGISTER EN INGENIERÍA DE SISTEMAS Y COMPUTACIÓN

DIRECTOR

ING. JONATAN GÓMEZ PERDOMO, Ph.D.

DOCTOR EN CIENCIAS MATEMÁTICAS CON ÉNFASIS EN CIENCIAS DE LA
COMPUTACIÓN

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

VIDA ARTIFICIAL

GRUPO DE INVESTIGACIÓN

GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN VIDA ARTIFICIAL - ALIFE



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS E INDUSTRIAL
BOGOTÁ, D.C.
JUNIO DE 2014

Título en español

Modelo Espacio - Temporal del Ciclo Celular utilizando Autómatas Celulares con Distribución de Panal

Title in English

A Spatio - Temporal Approach of the Cell Cycle with Honeycomb Cellular Automata

Resumen: En este trabajo se presenta un modelo computacional del ciclo celular de una representación abstracta de célula, el cual se enfoca en los procesos de reproducción, división celular y muerte celular programada, y cuyo fin es representar las interacciones de una población de células donde los comportamientos de población surgen de forma emergente (enfoque de abajo hacia arriba). Haciendo uso de un autómata celular de panal se representa la distribución espacial de las células, donde cada célula pertenece a uno de los hexágonos que componen el autómata y máximo tiene seis vecinos adyacentes. Los estados posibles de cada espacio en el autómata son: célula viva, célula en proceso de desintegración, y espacio disponible. De acuerdo con este modelo, la población de células se encuentra en constante adhesión célula - célula, y esto facilita la interacción que conlleva al comportamiento emergente. Por otra parte, se abstraen cada célula utilizando el paradigma de modelos basados en agentes, donde se define la célula mediante atributos generales, las percepciones que tendrá ésta del ambiente, y las acciones que puede ejecutar al interior del ambiente. El ambiente se determina por la población de células, y por un conjunto de nutrientes que se mueve a través del espacio; dichos nutrientes son tomados por las células para ser procesados y generar la energía requerida para llevar a cabo sus procesos particulares (crecimiento, división, empuje, entre otros). Los resultados muestran diferentes formas de dispersión en el crecimiento de la población de células, sin embargo, se cumplen patrones similares a los que se encuentran en la realidad. Así mismo, se observa como es la distribución espacial a medida que disminuyen recursos como el espacio y los nutrientes, obteniendo una relación entre estos recursos y la forma en la cual se comporta la población.

Abstract: This thesis proposes a computational model concerning the cycle-cell of an abstract model of cell, which focuses on shaping processes of reproduction, cell division and programmed cell death, which aims to represent the interactions of a cell population where population behaviors arising from emerging way (bottom-up). Take a honeycomb cellular automata, and represents the spatial distribution of the cells, where each cell belongs to one of the hexagons that make up the cellular automata, making most of every cell can have six adjacent neighbors. The possible states for each space in automata are: living cell, cell in disintegration process, and empty space. According to this model, the cell population is constantly living cell - cell adhesion process, and this allows the interaction that lead to emergent behavior. Moreover, each cell is abstracted using the paradigm of agent-based models, and thus of the cell by a fine general attributes, perceptions that have this environment and the actions that can run into the environment. The environment is defined by the population of cells, and a set of nutrients that moves through the environment. These nutrients are taken up by cells to be processed and to generate the energy required to carry out their cellular processes. The results show various forms of dispersion in the growth of the cell population, however, producing patterns similar to those found in reality. Likewise, it is seen as the spatial distribution as resources diminish as space and nutrients that cells use, so it is determined a relationship between these

resources and the way in which cells behave.

Palabras clave: Célula Sintética, Ciclo Celular, Modelo Espacial, Modelo Metabólico, Autómatas Celulares de Panal, Modelos basados en Agentes, Turing Morphs.

Keywords: *In-silico* cell, Cell-Cycle, Spatial Model, Metabolism Model, Honeycomb Cellular Automata, Agent-Based Models, Turing Morphs.

Nota de aceptación

Trabajo de tesis

Aprobado

Jurado

Luis Fernando Niño, Ph.D.

Jurado

Emiliano Barreto, Ph.D.

Director

Jonatan Gómez Perdomo, Ph.D.

Bogotá, D.C., Junio de 2014

Dedicado a

A Julián Martín (mi hijo): La vida se basa en esfuerzos, sacrificios, en aportarle algo al mundo, en no desfallecer hasta conseguir lo que se desea.

Agradecimientos

En primera instancia agradezco a mi mentor, maestro y director, Jonatan Gómez, toda su ayuda, paciencia, y enseñanza, gracias a esto pude concebir, desarrollar, y culminar este trabajo.

Segundo, agradezco a los integrantes del Grupo de Investigación ALIFE, quienes con sus conocimientos, opiniones, momentos divertidos, fueron un soporte para mi proceso en la maestría.

Finalmente agradezco a las personas que estuvieron a mi lado, que me apoyaron, que de alguna manera aportaron para el desarrollo de mi tesis.

Índice general

Índice general	I
Índice de tablas	III
Índice de figuras	IV
Introducción	VI
1. Marco Conceptual	1
1.1. Conceptos Biológicos	1
1.2. Conceptos Matemáticos y Computacionales	6
2. Modelo Espacial	13
2.1. Representación espacial de la célula y la población	13
2.2. Información de la célula	16
2.3. Generación de Espacio	17
2.4. Restricciones en el ambiente	22
2.5. Experimentos	23
3. Modelos de Metabolismo y Nutrientes	33
3.1. Modelo de Difusión	34
3.2. Modelo de Metabolismo	36
3.3. Integración con el Modelo Espacial	38
3.4. Experimentos	39
Conclusiones	43
Trabajo futuro	45

Bibliografía**46**

Índice de tablas

2.1. Casos de prueba	27
2.1. Casos de prueba	28

Índice de figuras

1.1. Ciclo celular y sus fases. Basado en Alberts <i>et al.</i> [5].	2
1.2. Ciclo de la Mitosis.	3
1.3. Proceso de Apoptosis. Tomado de <i>biofisicamarianna.blogspot.com</i>	5
1.4. Autómata celular clásico [38].	6
1.5. Juego de la Vida.	7
1.6. Texturas obtenidas con Turing Morphs. (a) Generación de manchas redondas. (b) Generación de huellas dactilares. (c) Formas de poblaciones bacterianas.	8
1.7. Esquema general de un agente artificial. Tomado de Russell & Norvig en [59].	9
2.1. Representación espacial de la célula (marcada como A) y su vecindad (células etiquetadas como B, C, D, E, F y G). En este ejemplo, en la vecindad de la célula A solo se encuentran dos células vivas: D y E.	14
2.2. Población agrupada en nichos.	15
2.3. Distribución de panal representada desde una matriz dispersa. Los círculos azules indican las ubicaciones de la matriz que son utilizadas para referenciar células; los círculos naranjas indican los espacios que no pueden ser referenciados en la matriz para localizar células.	16
2.4. Representación de la célula como un agente artificial.	17
2.5. Casos de estado de la vecindad de una célula. (a) Sin células vivas en la vecindad. (b) Con una sola célula viva en la vecindad. (c) Con todas las células de la vecindad vivas.	18
2.6. Representación de una población de células.	19
2.7. Definición de direcciones cardinales de referencia para la vecindad de una célula.	20
2.8. Nomenclatura de colores para las fases del ciclo celular: (a) Fase G_1 . (b) Fase S . (c) Fase G_2 . (d) Fase M	22
2.9. Restricción del entorno a partir de muros. Se observa un ejemplo de restricción en forma triangular (a), y restricción en un cuadrilátero (b).	22

2.10. Esquema del flujo de una célula desde el enfoque espacial.	24
2.11. Resumen de resultados del Experimento No. 2.1.	25
2.12. Progresión de las células en el espacio en el Experimento 2.1. (a) 15 itera- ciones (b) 30 iteraciones (c) 45 iteraciones (d) 60 iteraciones	26
2.13. Resultados de máxima y mínima cantidad de células en las pruebas del Experimento No. 2.2.	29
2.14. Resultados de máxima y mínima disponibilidad de espacio por célula en las pruebas del Experimento No. 2.2.	30
2.15. Resultados de máxima y mínima cantidad de células empujadas por división en las pruebas del Experimento No. 2.2.	31
3.1. Representacion de la célula como un agente artificial incluyendo factores de metabolismo y muerte.	34
3.2. Patrones obtenidos con Turing Morph. (a) Difusión en ondas. (b) Difusión en cúmulos.	35
3.3. Rangos de desempeño de acuerdo a la producción de Energía.	38
3.4. Resultados de porcentaje de células sin acceso a cada nutriente en la prueba de Turing Morph con constantes 1 y 16 del Experimento No. 3.1.	40
3.5. Comportamiento del nutriente N_1 en la iteración 30 de la primera prueba del Experimento No. 3.2. Esta imagen es un ejemplo del comportamiento que tiende a tener la capa del nutriente al interactuar con las células.	40
3.6. Comportamiento del nutriente N_1 en la iteración 30 de la segunda prueba del Experimento No. 3.2. Esta imagen es un ejemplo del comportamiento que tiende a tener la capa del nutriente al interactuar con las células.	41

Introducción

Las simulaciones de biología sintética han tenido gran acogida en el ámbito científico para representar diversos comportamientos biológicos, debido a las facilidades que proporcionan en términos de tiempos de experimentación y generación de diferentes escenarios de prueba. Una simulación es una representación de entornos reales con una serie de características esenciales, como el trabajo con modelos a escala o predicciones de comportamientos en el tiempo (Elis & Kriete en [27]). En casos donde el sistema a estudiar es demasiado grande o demasiado pequeño, las simulaciones se convierten en una herramienta poderosa para estudiar y obtener información para el análisis de dichos sistemas, y explorar diferentes escenarios que permitan obtener diversa información, la cual no siempre era evidente a priori (Lenhard *et al.* en [49]).

Actualmente hay diversos estudios en un área del conocimiento denominada *Vida Artificial*, la cual busca entender y representar procesos y propiedades de los seres vivos a través de modelos computacionales, siendo un complemento al análisis tradicional de organismos vivos (Shi en [61]), y buscando generar vida en entornos virtuales. Esto incluye el trabajo a nivel molecular en trabajos como la codificación genética en ADN y ARN, y la representación de procesos de replicación, transcripción y procesamiento; y a nivel celular en trabajos como la recuperación de tejidos, crecimiento de tumores, y procesos metabólicos (Elloumi & Zomaya en [28]).

También se estudia la evolución de especies, y las dinámicas sociales de distintas poblaciones. Un ejemplo de esto es la teoría de autómatas celulares, utilizada para representar dinámicas de poblaciones, particularmente en el *Juego de la Vida* de John Conway, en donde a partir de simples reglas se presentan comportamientos de poblaciones de individuos que viven y mueren [70]. En cuanto a la evolución de especies, se han desarrollado trabajos como el de Tom Ray quien generó un entorno denominado *Tierra*, en el cual los programas pueden evolucionar y mejorar su comportamiento con respecto al ambiente (Schiff en [60]).

A nivel celular, se busca vincular la interacción que permite dar vida y funcionalidad a los seres vivos, los cuales están formados por distintos tipos de células especializadas; en este segmento de estudio es importante el análisis del crecimiento celular (basados en el proceso de mitosis), y la diferenciación celular (la transformación de células madre en células de un tipo específico mediante expresiones genéticas) (Asthagiri & Arkin [9]). Adicionalmente se debe tener en cuenta el proceso de morfogénesis, que se deriva de las formas que tienen conjuntos de células como los órganos de seres vivos ó como las texturas presentes en la naturaleza.

A partir de estudios de comportamientos celulares, se pueden comprender comportamientos y características de los sistemas vivos, sus poblaciones y ecosistemas, definiendo las escalas de organización desde las unidades más elementales. Incluso, se pueden estudiar procesos evolutivos, cooperativos, e inteligencias colectivas, entre otros, los cuales también son objeto de estudio de la vida artificial. De esta manera, se tienen estudios integrales, que desde diferentes enfoques analizan comportamientos biológicos logrando representaciones robustas y cercanas a la realidad.

En el proceso de simular procesos biológicos se encuentran trabajos que parten desde distintos enfoques, pero todos con las mismas incógnitas: ¿Cómo simular completamente una célula intentando tener la cantidad adecuada de control sobre la misma? ¿Cómo construir un modelo de célula que permita obtener el mejor sistema caótico? ¿Realmente se está simulando una célula autónoma ó se está simulando un comportamiento específico de una población de células?. El problema radica en modelar una célula lo más real posible, pero sin llegar al extremo de complejidades difícilmente representables.

Particularmente para realizar investigaciones de cooperación a nivel celular, diferenciación celular, malformación de células y crecimiento de tumores, se requiere un modelo celular donde se definan los individuos con características particulares, para representar apropiadamente dichos comportamientos con células diferentes y los efectos de cadena generados por su interacción con otras células.

Con un buen modelo de célula se podrían realizar estudios de comportamientos como crecimiento y recuperación de tejidos, interacción de células con antígenos, entre otros, donde todos los estudios deberán partir de la interacción de las células, para obtener comportamientos emergentes reales y con mayor aporte. De allí surge la idea de un modelado de células como entes independientes y no como población, permitiendo representar características particulares de cada individuo de manera simple, y al mismo tiempo poder tener diversidad de individuos dentro de la población; al obtener comportamientos emergentes de la población, se puede obtener un sistema flexible a cambios y a pruebas en diferentes ambientes con diferentes características, permitiendo enriquecer las investigaciones en el área.

Parte de las características importantes de la vida es seguir un patrón espacio-temporal, y un ejemplo de ello es el reemplazo de células presente en los sistemas de los seres vivos; este comportamiento también se observa en las sociedades, donde nuevas generaciones dan reemplazo a individuos más viejos. De esos patrones de reemplazo generacional, se deriva la importancia del estudio de la reproducción, siendo este otro de los procesos básicos de la vida, y que evidentemente debe ser tenido en cuenta en los estudios de vida artificial. Uno de los ejes del estudio de la vida es el estudio de las células, consideradas como la mínima unidad funcional que compone los seres vivos, y de acuerdo a lo anteriormente mencionado, cobra relevancia el estudio de los patrones espacio - temporales de las poblaciones celulares, incluyendo la reproducción de células y los correspondientes reemplazos generacionales.

También se deben tener en cuenta el metabolismo y los procesos regulatorios de los organismos vivos, a través de los cuales se mide la producción y consumo de energía, son requeridos para que los individuos lleven a cabo sus actividades, y cumplan con sus correspondientes ciclos de vida. De igual manera, estas características también se presentan a nivel celular, donde cada célula recibe nutrientes del medio, los procesa y produce energía. Esta energía es consumida y le permite avanzar en su ciclo celular, que termina o en un proceso de reproducción ó en un proceso de muerte programada.

La interacción de la población con el entorno define el desempeño de los individuos, que se refleja en el comportamiento emergente. Dicha interacción célula - entorno define la posibilidad de evolución y adaptación a los cambios del medio; también permite definir dinámicas sociales de las poblaciones, mostrando patrones de desplazamiento y agrupaciones de individuos, sin embargo se debe tener en cuenta que los individuos deben ser autónomos en sus decisiones y tener la posibilidad de ser diferentes. Como complemento al estudio de la vida a partir del análisis de poblaciones celulares, también se requiere analizar los alcances de la autonomía de una célula al interior de la población, y la interacción con el medio y con otras células; esto conlleva a determinar como debe ser el uso de recursos por parte de la población, y como esta se puede auto-regular.

Sin embargo, el estudio de estos conceptos como se ha dado de manera tradicional en la biología es analítico. Además, las observaciones y análisis se realizan de manera global infiriendo lo que ocurre en los niveles bajos de la organización. Esto dificulta la comprensión de algunos comportamientos, y en particular caracterizarlos o explicar porque suceden. De allí que la vida artificial busque representar elementos biológicos partiendo desde los niveles más bajos desde el punto de vista organizacional, buscando obtener información desde un enfoque centrado en explicar y demostrar las causas y condiciones bajo las cuales surgen determinados comportamientos, entre ellos la generación de vida.

En este trabajo se propone el desarrollo de un modelo computacional para simular sintéticamente una población de células utilizando el enfoque de abajo hacia arriba, considerado el más apropiado para definir sistemas artificiales de vida. El modelo se centrará en los procesos de división, muerte, y metabolismo celular, teniendo como característica relevante que cada célula es un ente autónomo en sus decisiones y procesos, pero que evidentemente será afectado por su entorno (células y recursos en el ambiente).

La población de células deberá regirse bajo un conjunto de reglas locales, que permitirá obtener los comportamientos de la población de manera emergente, incluso llegando a encontrar patrones de comportamiento dependiendo de las condiciones del medio en el cual interactúe la población celular. Estas reglas no solo deben definir la interacción entre las células, sino también enmarcaran la relación entre la célula y los nutrientes presentes en el ambiente, y como se producirá y consumirá energía, permitiendo definir procesos metabólicos.

Adicionalmente, el espacio también es un recurso valioso en el medio. Las células se deben desplazar a través del medio, y de esta manera el sistema representado adquiere propiedades dinámicas importantes para describir comportamientos observados en la realidad. Claramente se requiere la definición de un modelo espacial, en este caso bidimensional, donde las células puedan realizar interacciones célula-célula y puedan dividirse en los espacios disponibles o generados, según sea el caso. De esta manera, parte parte del modelo direcciona a un pensamiento colectivo de las células, para hacer referencia al instinto de supervivencia de la especie que se observa en la naturaleza; las células realizarán acciones pensando en no consumir recursos en exceso para no dejar otras células sin acceso a estos recursos.

Una representación apropiada de los recursos espaciales y de difusión nutrientes, permite establecer un modelo metabólico estable donde se realicen avances de cada célula en su respectivo ciclo. También permite modelar el proceso de apoptosis (muerte celular programada) y la ocupación temporal de espacio mientras la célula se desintegra por completo, logrando representar los procesos básicos de vida de una célula.

Al utilizar el enfoque de abajo hacia arriba se pueden representar células autónomas en sus decisiones y avances del ciclo celular. Esto permite incluir procesos de división, metabolismo, y muerte celular, independientes al resto de la población. De esta manera se pueden representar diferentes dinámicas de manera emergente en población, además de generar patrones de comportamiento de acuerdo a las condiciones que se tengan en el medio.

En esta tesis se desarrolló un modelo de abajo hacia arriba para representar células autónomas basadas en agentes artificiales, cuyo modelo permite representar el ciclo de vida celular incluyendo división, metabolismo y muerte celular. El modelo permite que estos procesos se realicen independientemente para cada célula, y la toma de decisiones es realizada por cada célula de acuerdo a la información local que almacena. De igual manera, el modelo permite tener una distribución asíncrona de prioridades de la población para acceder a los recursos, lo que conlleva a representar una competencia apropiada de las células por los recursos.

En esta tesis se utilizó el modelo espacial de autómatas celulares con distribución de panal para representar la distribución de la población celular. Este modelo permite generar interacciones célula-célula apropiadas, además de permitir representar dinámicas de población como lo son el desplazamiento de células, la ocupación de espacios con células nuevas, y la dispersión de la población en el medio.

En esta tesis se realizó una representación de nutrientes con modelos de *Turing Morphs*, modelos que facilitan la dispersión de nutrientes en el espacio siguiendo patrones específicos. Esto permite difundir nutrientes con factores de inhibición, generando comportamientos dinámicos en la difusión de nutrientes similares a los que se observan en la realidad. Adicionalmente, se definió un modelo de consumo y producción de energía independiente para cada célula, donde mediante la absorción de nutrientes en el espacio se definen los procesos que puede realizar la célula. Esto define el avance del ciclo celular de la célula correspondiente, así como los momentos en los cuales la célula debe morir.

Estructura del Documento

En el Capítulo I se presentan los conceptos biológicos, matemáticos y computacionales que son utilizados en el marco del desarrollo de este trabajo. En la parte biológica el énfasis se centra en el ciclo celular y en los mecanismos de regulación celular. Para la parte matemática y computacional se hace énfasis en los autómatas celulares, y Turing Morphs para la generación de patrones en los mismos, así como de los modelos basados en agentes que permiten definir de manera particular individuos dentro de una población. Finalmente se presenta un conjunto de trabajos relacionados con la simulación *in-silico* de procesos celulares.

En el Capítulo II se presenta el modelo espacial propuesto, en donde se define la representación espacial de cada célula sintética, al igual que las reglas de interacción de la población; uno de los aspectos a los que se da más relevancia es la selección de espacios para realizar la división por parte de la célula madre correspondiente. También se presenta la caracterización para la célula y su correspondiente definición como un agente artificial, y la definición de ambientes con restricciones espaciales, lo que permite observar el comportamiento de la población en diferentes escenarios. Se presentan los experimentos que permiten observar el desempeño de los modelos espaciales.

En el Capítulo III se presenta el modelo metabólico de la célula, donde primero se define como serán los nutrientes en el ambiente y como se dispersaran a lo largo de mismo; de esta manera se definen funciones de producción y consumo de energía, y de interacción entre la población de células y los nutrientes en el ambiente. También se definen las condiciones bajo las cuales una célula puede morir, haciendo énfasis en el mecanismo de apoptosis. Posteriormente, se presentan experimentos de los modelos propuestos, incluyendo la integración de los mismos.

Finalmente, se presentan las conclusiones del proyecto realizado, junto con el trabajo futuro que se espera realizar en las siguientes fases de la investigación en la que se enmarca este trabajo.

CAPÍTULO 1

Marco Conceptual

1.1. Conceptos Biológicos

Históricamente, la comprensión de qué elementos componen el cuerpo de un ser vivo ha sido un tema de amplio estudio, el cual se ha analizado desde distintas áreas del conocimiento (en general biología, filosofía, y ramas derivadas). Actualmente, las teorías científicas muestran que los seres vivos se componen de células (de distintos tipos por lo general), las cuales mediante interacciones le permiten a un ser vivo desempeñar distintas actividades de su cotidiano vivir. La célula es considerada como la unidad viva más pequeña que existe, ya que cumple en términos generales con todas las condiciones que determinan si un organismo puede ser considerado vivo o no.

Aunque hay distintas definiciones para la célula, quizás una de las que más acogida tiene es la que plantea la Real Academia de la Lengua Española: "*Unidad fundamental de los organismos vivos, generalmente de tamaño microscópico, capaz de reproducción independiente y formada por un citoplasma y un núcleo rodeados por una membrana*" (<http://lema.rae.es/drae/?val=celula>). En general, todas las definiciones llegan al mismo punto: la célula es la unidad de materia más pequeña que se dice está viva, de allí que le considere como la unidad básica de la vida; desde las bacterias hasta los seres vivos más enormes conocidos, todos los organismos se componen de células. Estas se especializan para componer las partes de los sistemas de los organismos (como tejidos, huesos, músculos, nervios). La interacción de estas células especializadas es lo que define sus comportamientos como grupo, y les permiten desempeñar distintas labores a pesar de ser similares en su estructura básica.

En el siglo XIX se planteó la Teoría Celular, uno de los pilares de la biología moderna (el otro pilar es la Teoría de la Evolución, que fue planteada poco después), la cual ha tenido amplias discusiones (Cobb en [23], Gupta en [36]), y parte de su planteamiento y desarrollo se debe a Robert Brown, Francois Vincent Raspail, y Louis Pasteur. La Teoría Celular se fundamenta en cuatro principios básicos: Todos los sistemas vivos están conformados por células, y una célula es suficiente para constituir un organismo; todas las células se forman a partir de células ya existentes, lo cual hace que la célula sea la unidad de origen de todo nuevo ser vivo; la célula se considera la unidad fisiológica de la vida, esto quiere decir que las funciones vitales ocurren dentro de organismos celulares o en sus entornos

inmediatos y controlados por los mecanismos de desempeño de dichas células; y cada célula posee la información genética necesaria para transmitir por herencia dentro de cada ciclo particular la información del desempeño, funciones, y desarrollo de su especie (clase) definida de célula.

Uno de los preceptos más fuertes que rigen la Teoría Celular es que una célula solo surge de otra célula preexistente, y a este principio se le conoce como Biogénesis (Lahav en [46]). Este concepto ha llevado a discusiones entre la comunidad científica acerca del origen de la vida: ¿cómo surgió la primera célula que permitió que se generaran el resto?. Aunque hay distintas posturas sobre este concepto, es claro que sin la presencia de una célula inicial no se pueden generar más, y por esta razón este postulado no ha podido ser desaprobado de forma general, incluso sigue siendo un punto de coyuntura entre las diferentes teorías y posturas que surgen en la biología celular moderna.

Por otro lado se encuentra la *Teoría de la Evolución*, planteada por Charles Darwin, y altamente discutida entre diferentes científicos y académicos (Reid en [57], Gould en [34]). En resumidas palabras se refiere a los cambios generados en una especie, los cuales pueden conllevar a la generación de nuevas especies, o la adaptación de una especie a los cambios en el ambiente. Estos cambios se realizan desde el nivel celular, puntualmente en la información genética que esta almacenada en las células, y se ven reflejados en los fenotipos específicos de cada especie.

Ciclo Celular

El desarrollo de la teoría del ciclo celular fue un aporte considerable, ya que describe a la célula en sus etapas y procesos requeridos para cumplir con su ciclo de vida, incluyendo la división celular (Alberts *et al.* en [5], Gaylord & Beck en [31]). Esto ha permitido hacer estudios celulares acerca de vacunas, predicción de enfermedades, crecimiento de tumores, e incluso generar vida mediante inseminación artificial.

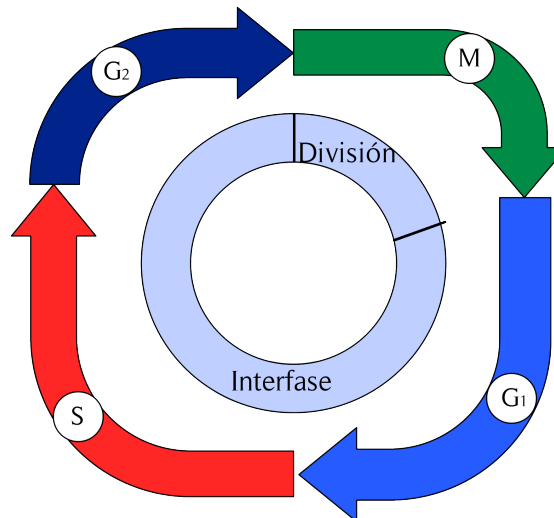


FIGURA 1.1. Ciclo celular y sus fases. Basado en Alberts *et al.* [5].

El ciclo celular básicamente es el conjunto de sucesos que llevan al crecimiento y división de una célula. Dicho ciclo se compone de distintas fases, las cuales son conocidas como

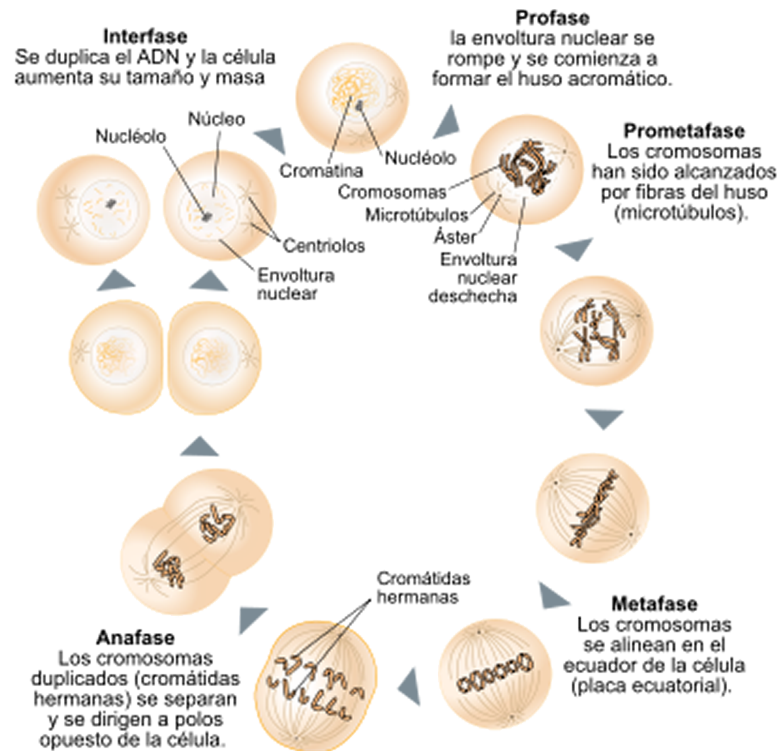


FIGURA 1.2. Ciclo de la Mitosis.

G_1 , S , G_2 , y M ; en la Figura 1.1 se puede observar de forma general el ciclo celular junto con sus cuatro fases.

La fase G_1 es la primera fase del ciclo celular, en la cual se da el crecimiento celular con la ayuda de síntesis de proteínas y de ARN (ácido ribonucleico). La célula crece hasta alcanzar aproximadamente el doble de la masa y tamaño que tiene al momento de finalizar la mitosis, proceso del cual es derivada. Esta fase G_1 siempre ocurre después de finalizar la fase de mitosis.

La fase S es donde se produce el proceso de síntesis del ADN, mejor conocido como replicación, donde básicamente cada cromosoma se duplica y queda conformado por dos cromátidas iguales, comenzando la duplicación de código genético que será transferido a la nueva generación celular en caso de realizar la división celular.

En la fase de G_2 sigue la síntesis de proteínas y de ARN, donde la célula ha predispuesto su estructura para comenzar la división celular; toma todos los cromosomas duplicados y los comienza a separar, así que ahora la cantidad de cromosomas es el doble de la cantidad que estaban al comienzo de la fase G_1 .

La fase M es lo que se conoce como mitosis, la cual a su vez se divide en siete fases (interfase, profase, metafase temprana, metafase tardía, anafase, telofase, e interfase de nuevo). En esta fase de mitosis una célula madre se divide hasta obtener dos células hijas idénticas genéticamente (McAinsh en [52], Kregan en [45]). En la Figura 1.2 se muestra el proceso de mitosis con cada una de sus fases y una breve descripción de lo que sucede en cada una de dichas fases.

Por otra parte, los procesos bioquímicos son parte fundamental en el desempeño de una célula, incluso son necesarios para que una célula pueda seguir viviendo (producción

y consumo de energía). Entre estos procesos se encuentran la recepción y utilización de nutrientes, necesarios para sintetizar proteínas y generar energía que permita llevar a cabo otros procesos subyacentes de la célula (Khoshmanesh *et al.* en [44]).

Entre los componentes químicos presentes en la célula están las proteínas, los carbohidratos, los lípidos, y los ácidos nucleicos, entre otras moléculas, que son utilizadas en los procesos de dinámicas del metabolismo y de la membrana celular (los mecanismos para la selección de sustancias que deben ingresar y salir de la célula).

También la segregación de residuos hacia el exterior de la célula es un proceso de este grupo, ya que permite sacar de un organismo celular sustancias no deseadas (Becker en [10]), y que pueden afectar o apoyar a otras células (algunas veces estos residuos pueden ser utilizados por células para soportar procesos, pero también pueden ser factores contaminantes para algunas células). Cuando se cumple el caso en que los residuos son contaminantes, o si se presentan sustancias dañinas en el ambiente, las células que se pueden ver afectadas tienden a desarrollar como mecanismo de defensa proteínas que las protejan de estos residuos.

Uno de los procesos biológicos celulares de mayor importancia es la duplicación de código genético, fundamento de la reproducción celular, proceso que permite la continuación de una especie o de tipos específicos de células. Las generaciones de células hijas jóvenes pueden cumplir las mismas labores que cumplían las células madre que las engendraron, permitiendo que dichas labores en un sistema celular se cumplan de la mejor manera posible (Zhang en [72]); hay que tener en cuenta que las células pueden sufrir desgastes y que con el paso del tiempo su efectividad y productividad decrece. La división celular también es útil para la reconstrucción de tejidos o recuperación de tejidos deteriorados (Fehily *et al.* en [29]).

Metabolismo Celular

Se denomina metabolismo al conjunto de procesos bioquímicos que desencadenan la generación y consumo de energía. La cadena de reacciones se realiza mediante enzimas (catalizadores biológicos de los procesos metabólicos) y proteínas, y ocurre a nivel celular y molecular (Storey en [65]); a esta cadena de reacciones se le conoce como ruta metabólica.

El metabolismo se puede dividir en dos tipos: catabolismo, donde se degradan sustancias para la producción de energía; y anabolismo, que es la construcción de sustancias complejas utilizando energía almacenada. Las rutas metabólicas dependen de una gran cantidad de moléculas, las cuales van desarrollando los productos intermedios que se generan a lo largo de la ruta, y se requieren tipos especializados de moléculas para llevar dichos productos tanto a las fases, como a la finalización de la ruta (Dagley & Nicholson en [24], Smolke en [63]).

La célula desarrolla una amplia cantidad de reacciones químicas, las cuales se pueden clasificar en dos grandes grupos: exergónicas (con liberación de energía) ó endergónicas (con consumo de energía), de allí que se puedan encontrar dos tipos específicos de metabolismo (Bittar & Bittar en [13], Karp en [43]).

Apoptosis

La apoptosis, o muerte celular programada, es un mecanismo de suicidio celular genéticamente predeterminado, que ocurre de manera fisiológica durante la morfogénesis, la renovación tisular y en la regulación del sistema inmune de un individuo (Jacobson & McCarthy en [41], Potten & Wilson en [56], Al-Rubeai & Fussenegger en [4]); en la Figura 1.3 se muestra el proceso de Apoptosis.

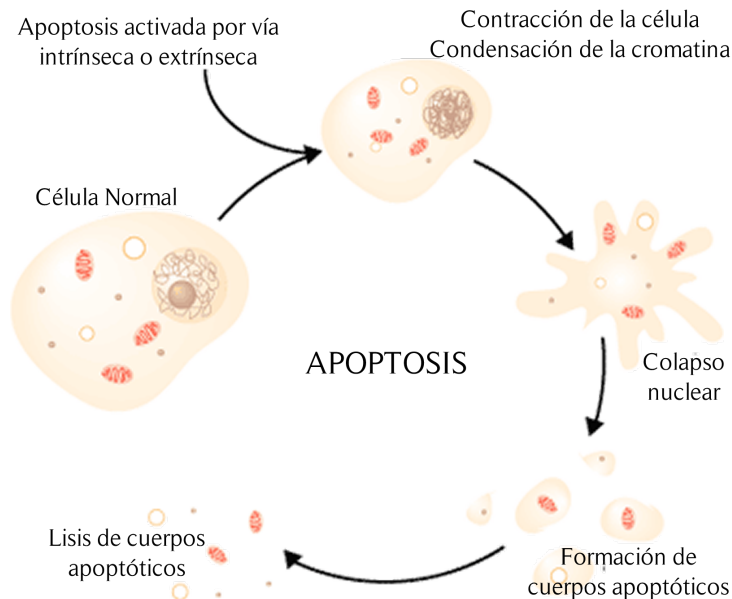


FIGURA 1.3. Proceso de Apoptosis. Tomado de *biofisicamarianna.blogspot.com*.

Diferentes comportamientos celulares pueden ser explicados por trastornos en la regulación de los genes responsables de la apoptosis, como es el caso de la transformación y crecimiento de tumores. Algunas enfermedades asociadas a la inhibición de la apoptosis son el cáncer, crecimiento de tumores, enfermedades autoinmunes, y algunas infecciones virales; estas son enfermedades en las cuales la proliferación de la célula contribuye a que se diseminen adecuadamente.

También existe el caso en el cual la apoptosis no se detiene, sino que por el contrario, aumenta la aparición de apoptosis en los ciclos celulares, esto conlleva a una disminución inusual en el tamaño de la población celular, lo cual deteriora el funcionamiento del sistema por ausencia de células adecuadas. Entre las enfermedades asociadas al aumento de apoptosis se encuentran el SIDA, enfermedades neurodegenerativas, apoplejía, y daños isquémicos.

Mecanismos Reguladores

En la célula existen mecanismos que controlan y determinar ciertos comportamientos, tanto en los procesos internos, como en la relación con su entorno (Morgan en [53]). Estos mecanismos determinan el comportamiento de la célula a través del ciclo celular, haciendo uso de la síntesis de proteínas y producción de energía para controlar los comportamientos y acciones de la célula. La regulación se presenta especialmente en el proceso de mitosis,

donde de acuerdo a la interacción con proteínas y aminoácidos, se desencadenan los eventos que conllevan a la generación de una nueva célula.

1.2. Conceptos Matemáticos y Computacionales

Desde hace algún tiempo se han usado métodos computacionales para analizar los comportamientos de distintos elementos de la naturaleza (Chen *et al.* en [21]), incluyendo las células. Tan fuerte ha sido la unión de la computación con la biología, que en muchos trabajos se han analizado comportamientos presentes en la naturaleza, y con base en estos se han propuesto métodos computacionales, los que hoy en día se denominan *computación bioinspirada* (Neumann & Witt en [54], Sipper en [62]).

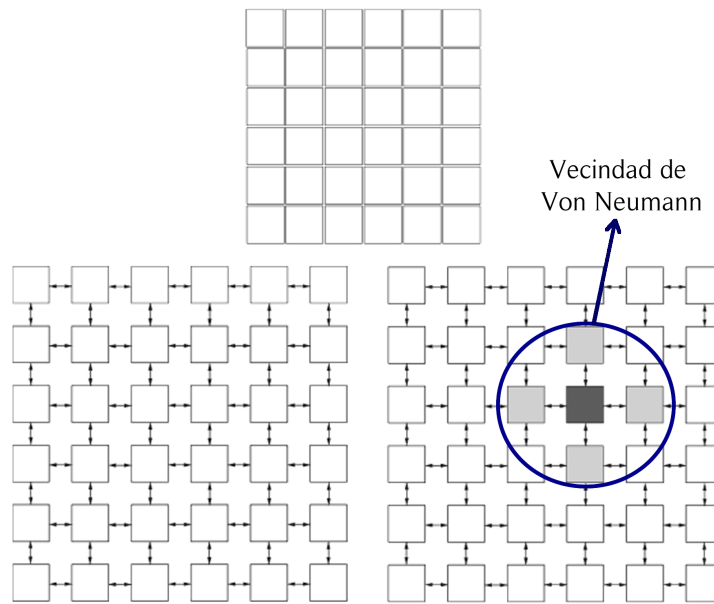


FIGURA 1.4. Autómata celular clásico [38].

Autómatas celulares

Un autómata celular se concibe como una cuadrícula de células, donde cada célula tiene una vecindad definida, y el estado de cada célula viene dado por reglas de interacción locales con su vecindad (Acerbi *et al.* en [2], Hoekstra *et al.* en [38]). Esto permite modelar sistemas complejos definiendo simples reglas de interacción local que obtienen comportamientos globales, y donde dependiendo de las reglas pueden incluso llegar a emerger fractales (Blanchard y otros en [14], Cattaneo *et al.* en [19], Botelho & Reis en [15]), mediante iteraciones en el tiempo de autómatas celulares de una dimensión. En la Figura 1.4 se observa una malla que representa el autómata celular convencional, y la vecindad clásica de una celda, la cual es definida como las cuatro celdas adyacentes a cada celda (arriba, abajo, derecha, e izquierda), mejor conocida como Vecindad de Von Neumann.

Este método computacional se puede combinar con otros métodos computacionales más robustos, como es el caso de agentes artificiales, y esto le permite tener mas versatilidad

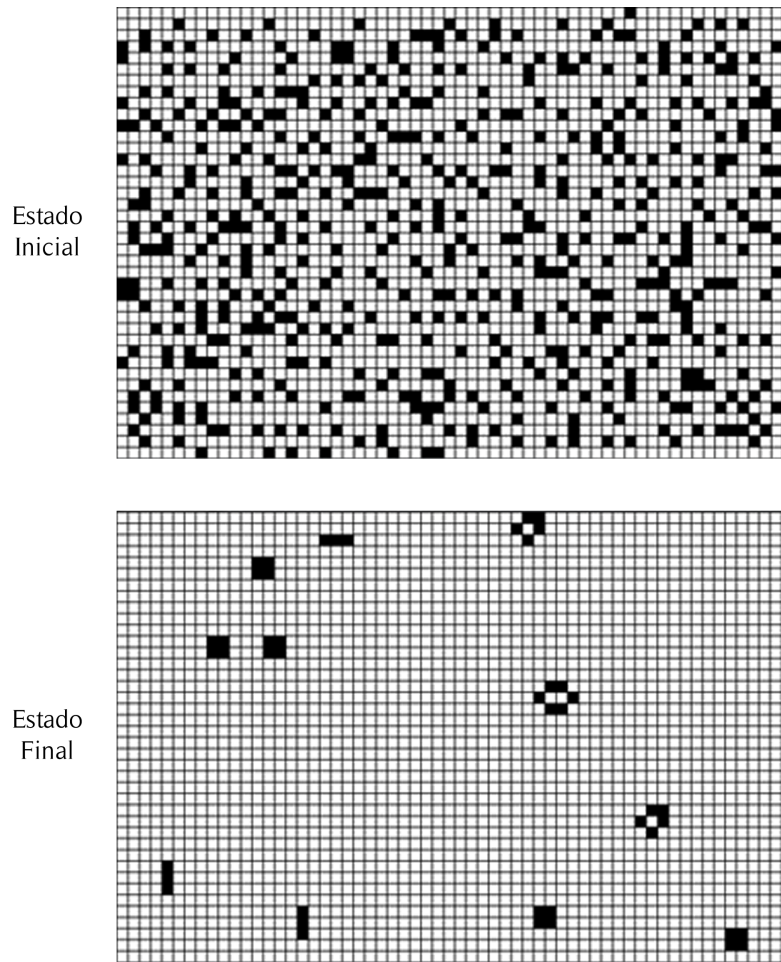


FIGURA 1.5. Juego de la Vida.

y potencia al momento de intentar solucionar problemas computacionales que requieran una representación espacial compleja (Adamatzky en [3]).

En la Figura 1.5 se observa un ejemplo del *Juego de la Vida*, creado por Wolfram, en el cual se representan diferentes dinámicas de población de acuerdo a un conjunto de reglas que determinan si el individuo en cada celda debe vivir o morir. A partir de las dinámicas de población se observan patrones de comportamiento que pueden generar vida, otros que acaban con vida, y que dependiendo del estado inicial, se puede llegar a poblaciones altamente estables en el tiempo (Gutowitz en [37], AUTOMATA en [1]).

Un caso de distribución bastante particular de los autómatas celulares es el de panal, donde cada celda es representada por un hexágono, generando unas propiedades topológicas diferentes a los autómatas celulares convencionales (Schiff en [60], Ilachinski en [39]). En este tipo de autómatas la distribución espacial de los individuos presenta una clara diferencia a la convencional, incluyendo la definición de vecindades y la dispersión de los individuos; sin embargo, este patrón hexagonal se presenta bastante en la naturaleza, y debido a sus propiedades, es adecuado para representar una gran variedad de fenómenos naturales.

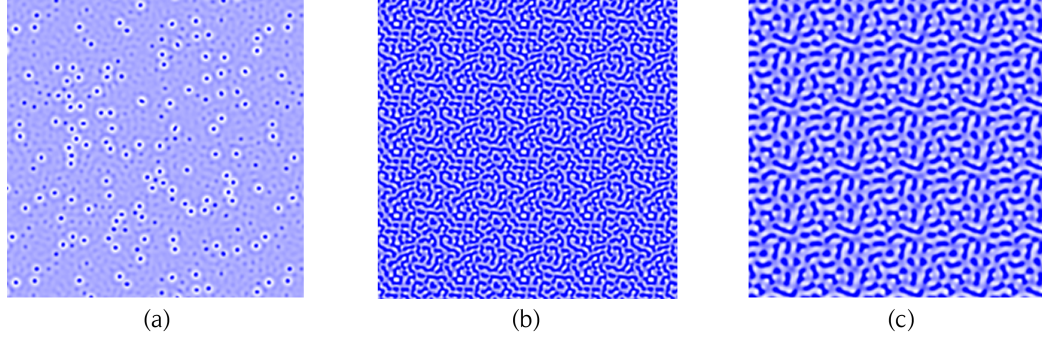


FIGURA 1.6. Texturas obtenidas con Turing Morphs. (a) Generación de manchas redondas. (b) Generación de huellas dactilares. (c) Formas de poblaciones bacterianas.

Turing Morphs

Alan Turing propuso un modelo matemático para la generación de texturas presentes en la naturaleza (piel de animales, tejidos epiteliales, entre otros), utilizando autómatas celulares y simples reglas locales de distribución de un espacio con su vecindad, junto con unos factores que favorecen o restringen el movimiento de nutrientes a través del espacio. Este modelo es de reacción-difusión, y mediante el manejo de los factores de movimiento se obtienen diferentes texturas, como se observa en la Figura 1.6.

La idea esencial es que se tienen dos sustancias diferentes a y b las cuales se dispersan con tasas diferentes, interactuando en un ambiente dado, y mediante ecuaciones de diferencias determinan la relación con su vecindad y como esto afecta su estado particular. Las relaciones con la vecindad se basan en criterios de activadores e inhibidores para realizar la difusión, lo cual determina restricciones que conllevan a concentraciones parciales de sustancias, pero que también permite dispersiones heterogéneas a través del espacio dado.

Adicionalmente, aunque de manera local se pueden observar comportamientos no estables, de manera global si existe una estabilidad emergente, y de esta manera es que se pueden definir los patrones de la difusión de sustancias; es importante mencionar que aunque el comportamiento como tal es difícil de predecir, debido a la sensibilidad del modelo, sin embargo se pueden definir valores para los activadores e inhibidores que conllevan a obtener patrones similares en cada puesta en marcha del modelo.

Modelos basados en agentes

Un agente es una representación de un individuo que tiene un conjunto de atributos, y una serie de acciones y percepciones para interactuar de forma autónoma con el ambiente en el cual se encuentra. Esto permite modelar con cierta facilidad un individuo (animal, humano, objeto), y dejarlo interactuar tanto con un ambiente definido y con otros agentes, lo cual permite realizar modelos cercanos a la realidad en términos de interacciones de individuos (Gordon en [33], Russell & Norvig en [59]), donde pueden interactuar solo un tipo de actores o agentes (modelo mono-agente), o también pueden interactuar distintos tipo de actores de forma simultánea (sistemas multiagente).

En la Figura 1.7 se puede observar un esquema de un agente artificial bastante básico, conocido como Agente Reactivo, el cual simplemente recibe percepciones del ambiente (incluye a otros agentes), y con base en estas percepciones determina que acción o acciones

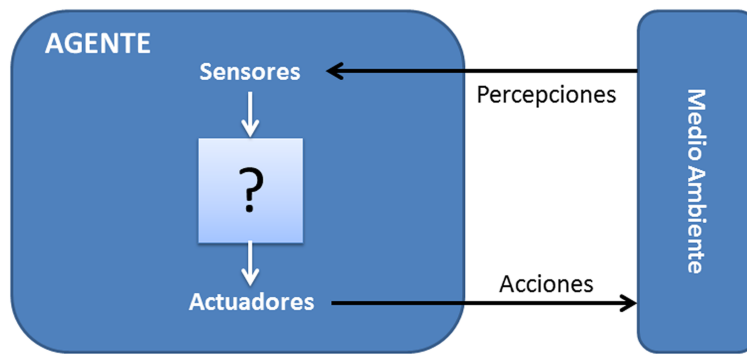


FIGURA 1.7. Esquema general de un agente artificial. Tomado de Russell & Norvig en [59].

ejecutar en el ambiente, y utiliza sus mecanimos de ejecución para llevar a cabo dichas acciones.

Este método permite modelar de forma relativamente sencilla sistemas complejos, que generen comportamientos emergentes, y tiene una fácil integración con otros métodos como teoría de juegos o computación evolutiva para modelar comportamientos de los agentes, los cuales incluso pueden aprender de sus experiencias si eso se desea. En este caso aparecen los modelos de agentes más complejos, que son en los cuales se incorpora aprendizaje para el agente, y esta información aprendida se utiliza como apoyo para determinar la acción correcta a llevar a cabo en determinado instante del tiempo.

Modelos basados en eventos

Los modelos basados en eventos son los que ejecutan las acciones que tienen lugar dentro de la simulación de forma planeada (programada) e iterativa. Puntualmente, cada vez que se ejecuta una acción, al terminar su ejecución, se programa el momento futuro de la simulación en la cual se debe ejecutar de nuevo dicha acción; el modelo simplemente valida si una acción, de múltiples que puede tener, se debe realizar en el momento actual de la ejecución del modelo.

Este método permite modelar fenómenos que incluyen el factor tiempo, pero valga aclarar, que deben ser fenómenos cíclicos y predecibles en el futuro. Un suceso o evento puede tener un manejo dependiente o independiente con respecto al resto de sucesos del modelo (Law & Kelton en [47]), lo que implica que algunos procesos se pueden realizar de manera paralela, y otros de manera secuencial.

Funcionan muy bien con elementos estocásticos, logrando modelos que se basan en la ejecución de series de variables aleatorias, las cuales permiten modelar sistemas definiendo comportamientos no deterministas, como suele ser en la realidad (Allen & Dytham en [6]). Aunque por lo general presentan diferentes resultados en cada ejecución de la simulación, los modelos estocásticos pueden ser analizados para determinar comportamientos de sistemas, con la ayuda de elementos de estadística como promedios, modas, correlaciones, entre otros; incluso una forma muy común de generar las variables aleatorias de este tipo de modelos es con la ayuda de distribuciones de probabilidad típicas, siendo las mas comunes las distribuciones Gaussianas y las exponenciales (Johnson en [42]).

Trabajos Actuales

Groot & Rabone en [35], proponen un nuevo método para realizar estudios sobre membranas biológicas. El modelo es muy real, ya que está diseñado para simular las interacciones y cambios a nivel atómico; este estudio se enfoca en determinar la muerte de ciertas bacterias al ser expuestas a distintas sustancias y ambientes, lo cual permite obtener información para el tratamiento de dichas bacterias, y de cómo estas afectan a sustancias como el agua o lípidos.

Tyson en [68] realiza un modelo matemático iterativo, en el cual se representa el ciclo celular como la suma de unos procesos específicos para cada fase, siendo el final de cada proceso un punto de verificación. Este modelo tiene una alta utilidad al no centrarse en todos los momentos del ciclo, sino solamente en los puntos en los cuales la extracción de datos es primordial, además de hacer un modelo flexible al tener separadas las distintas fases del proceso, lo cual permite agregar elementos al modelo para hacer estudios más específicos.

Brodland & Veldhuis [18], básicamente extienden el concepto de elementos finitos, y con ayuda de ecuaciones diferenciales, se procede a realizar simulaciones computacionales para investigar los procesos de mitosis en lo referente al manejo espacial, es decir, las deformaciones de la célula, como estas afectan a toda la vecindad de dicha célula en cuanto a la ocupación del espacio y deformación de otras células por encadenamiento. Las células escogidas para esta simulación son las epiteliales, ya que por su forma y comportamiento, favorecen este tipo de estudio. Este trabajo provee un modelo espacial interesante, ya que modela la población de células como una malla en la cual cada célula es inicialmente un hexágono, y posteriormente estas son deformadas por fuerzas externas, en general debidas a la división celular, logrando una relación entre forma celular, acomodación y división celular.

Tecarro *et al.* en [66], presentan un modelo matemático del ciclo celular basado en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias, las cuales tienen tres variables de tipo no lineal, y con estas ecuaciones diferenciales se modelan las diferentes fases que tiene el ciclo celular; se usan métodos computacionales y teoría de bifurcaciones para validar el modelo contra otros modelos reales obtenidos de manera previa, hallando que el modelo genera comportamientos bastante reales.

Lahdesmaki *et al.* en [50], expresan datos de la célula como genes para poder representar a una población de células, analizando procesos de dispersión, donde de acuerdo al tamaño y distribución de los genes se realizan análisis de agrupaciones y comportamientos de grupo basados en información genética codificada y en algoritmos de ajustes de parámetros. Se hace uso de algoritmos evolutivos para modificar valores en los genotipos, para así, poder observar diferentes comportamientos a medida que pasa el tiempo, y determinar cómo la información almacenada genéticamente afecta a una población de células.

Iliuta & Larachi en [40] presentan un trabajo que parte de un problema en la generación de biomasa, y es que debido a este proceso se generan nuevas células de forma anómala, donde tales reproducciones conllevan a que algunas veces se taponen los conductos que transportan esta biomasa. Debido a esto, se propone un modelo en el cual se intenta controlar este problema, midiendo la generación, crecimiento y destrucción de células, y de esta manera poder dar solución a este problema que se presenta con cierta regularidad en los biorreactores.

Yang *et al.* en [71], presentan un interesante modelo espacio-temporal de una célula, en el cual se enfocan en la división celular pero con un factor adicional, la influencia de las proteínas en dicho proceso. Se modela la recepción y transporte de proteínas, y como resultado ver el efecto que tienen dichas proteínas en el crecimiento de la célula.

Brodland *et al.* en [17], hablan acerca de modelos de células epiteliales. Para esto, usan como concepto una malla de baldosas deformables (una forma de representar las células), donde estas baldosas mediante algunas ecuaciones, y manejo de normas, mantienen una relación que permite deformar una célula, donde esta deformación puede generar una reacción en cadena, y de la misma manera, las células ejercen resistencia a cierto tipo de deformaciones debido a que son un grupo donde no solo se afecta una célula, sino también sus vecinas. Estas células pueden realizar procesos como reproducción, elongación, entre otros.

Walker *et al.* en [69], se basan en una investigación anterior de los mismos autores llamada Epitheliome, el cual es un modelo basado en agentes para modelar crecimiento y reparación de células epiteliales; teniendo en cuenta el trabajo previo de los autores, se toma Epitheliome y se le realiza una extensión para integrar partes de proliferación de células y ligamiento entre células, modelando comportamientos sociales con base en comportamientos individuales, donde se muestra la influencia del crecimiento y reparación celular en la forma y deformación de las células.

Chen *et al.* [21], utilizan el modelo Cellular Potts Model (CPM), el cual ha sido usado ampliamente en lo que se refiere a simulaciones celulares (Anderson y otros en [7]), para proponer un algoritmo que modele morfogénesis, y además de esto otros procesos celulares; se intentan disminuir las restricciones computacionales para la simulación. Se trabaja con mallas para modelar la distribución de la población, y con ayuda de sumatorias y multiplicadoras, se realizan cálculos como la energía, ya que esto permite hacer una simulación más real, con alta escalabilidad y estabilidad.

Chang *et al.* en [20], usando técnicas de mallas, realizan una investigación donde se colocan un grupo de células (en general las nombran como partículas), y se les enfrenta a superficies rígidas, como el hielo, usando métodos adaptativos para grillas. Esto permite realizar una simulación dinámica, la cual tiene como objetivo específico la crio-preservación en ambientes muy fríos y difíciles de manejar para las células, ya que a ciertas temperaturas los núcleos se cristalizan, y esto conlleva a la muerte de la célula; aunque se tiene en cuenta principalmente el núcleo, hay otros componentes de las células que también se ven altamente afectados por bajas temperaturas en el ambiente.

Basándose en autómatas celulares, Ruiz-Mirazo & Mavelli en [58] realizan una simulación de lípidos en las vesículas para estudiar el sistema metabólico. En este trabajo los autores analizan la reacción en cadena que puede generar una sola célula, en procesos como el de reproducción y los desequilibrios que determinado proceso genera. De forma paralela, se analiza el comportamiento de estas células antes distintas sustancias y como esto afecta al metabolismo y estabilidad de la población de células.

Fouliard *et al.* en [30], presentan un modelo matemático para la simulación de una población de células, las cuales a medida que pasa el tiempo, pueden variar características en sus niveles dependiendo de la adaptabilidad que logren tener. El modelo se basa en autómatas celulares, y permite la división, crecimiento y muerte de células; este modelo busca que las células logren tener buenas condiciones de reproducción y recuperación, para

de esta manera, poder atacar distintos problemas médicos modificando atributos de dichas células.

CAPÍTULO 2

Modelo Espacial

En el capítulo anterior se mencionan un conjunto de conceptos biológicos, matemáticos y computacionales que sirven como fundamento al análisis de los procesos celulares, y de métodos que permiten representar dichos procesos en simulaciones *in-silico*. De esta manera, se presentan las bases conceptuales utilizadas en la construcción del modelo espacial que se presenta en este capítulo.

Una célula lleva a cabo diferentes procesos a lo largo de su vida, los cuales se resumen en lo que se conoce como *Ciclo Celular*. Aunque hay procesos a nivel molecular, nivel celular, y nivel poblacional, para el presente trabajo el enfoque se hace en procesos a nivel celular: procesos de división, procesos de metabolismo, y procesos de muerte.

En este trabajo se utiliza la mitosis como referente para el mecanismo de división. La mitosis consiste en una serie de pasos que conllevan a la generación de dos células similares a partir de una célula madre. Esto implica que no solo se tienen en cuenta procesos como consumo de energía y otros procesos internos en la célula, sino que también se producen procesos de tipo espacial, ya que las células nuevas ocupan un espacio, y crecen hasta que abarcan el espacio que les corresponde.

2.1. Representación espacial de la célula y la población

Primero se busca un modelo espacial que permita la interacción de los individuos célula con su ambiente, ya que parte de las premisas de este trabajo es obtener comportamientos siguiendo un enfoque de abajo hacia arriba, lo cual conlleva a requerir múltiples interacciones entre la célula y su entorno. Particularmente, interesa el hecho de que la ubicación espacial de una célula (o un conjunto de células) aporta información valiosa acerca del entorno en cada instante del tiempo; esto se debe a que por un lado, se requiere información de la disponibilidad de espacio, necesaria para procesos de reproducción y muerte de la célula; por otro lado, la distribución espacial afecta el ingreso, dispersión, y absorción de nutrientes, los cuales son requeridos para llevar a cabo los procesos metabólicos de la célula, lo cual afecta de forma secundaria a los procesos de reproducción y muerte. En otras palabras, si no existe una representación espacial adecuada, no se puede llevar a cabo un modelo que permita simular de forma apropiada los procesos correspondientes al ciclo celular.

El uso de una representación adecuada facilita la implementación de los procesos del ciclo celular, incluyendo la interacción de célula-célula, donde cada célula pueda ser afectada por los estados y comportamientos de las células en su vecindad, similar a como se observa en células epiteliales. Además, la célula debe tener la capacidad de absorber nutrientes, los cuales también tendrán un comportamiento dinámico. De esto se deriva que la dispersión de los nutrientes en el espacio también será afectada por la población de células, lo que exige un modelo que permita la correcta interacción entre las células y los nutrientes a lo largo del espacio.

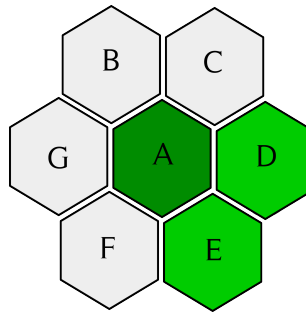


FIGURA 2.1. Representación espacial de la célula (marcada como A) y su vecindad (células etiquetadas como B, C, D, E, F y G). En este ejemplo, en la vecindad de la célula A solo se encuentran dos células vivas: D y E.

Después de analizar conceptos que permitan representar espacialmente dinámicas de poblaciones, se selecciona el concepto de autómatas celulares para representar las células en el espacio, y esto concuerda de la adhesión célula - célula requerida para obtener comportamientos emergentes. Sin embargo, los autómatas celulares convencionales tienen un problema en la forma de dispersión partiendo desde un foco (Deutsch y Dormann en [25]), así que se determina que es mejor usar un autómata celular con distribución de panal.

La teoría de autómatas de panal es muy simple, cada individuo no se representa por un cuadrado sino por un hexágono, lo cual hace que la vecindad inmediata del individuo se componga de seis individuos. Al colocar toda una malla con esta definición, se observa una estructura similar a la de un panal. Se selecciona este método porque se parte de un hexágono como foco inicial, y comienza a crecer de forma uniforme hacia las diferentes direcciones; esto permite abarcar de manera progresiva y regular un espacio dado, donde las reglas para llevar a cabo tal crecimiento se definen de manera local, comportamiento inspirado en algunos tipos de cultivos celulares. Eso muestra que los autómatas de panal tienen una excelente dispersión y aprovechamiento del espacio del cual se dispone, y teniendo en cuenta que el espacio es un recurso muy valioso para una población de células, este método permite realizar un modelo espacial adecuado para representar la célula, y a su vez la población celular. La célula se representa como un hexágono, con posible vecindad adyacente de seis células también hexagonales (como se observa en la Figura 2.1, y con la posibilidad de reproducirse en cualquiera de esas seis direcciones, lo cual genera un comportamiento que se asemeja bastante a la realidad en los cultivos de células.

Debido a lo anteriormente mencionado, se asume que se tendrá un crecimiento de manera uniforme, similar a un óvalo; sin embargo se deben generar reglas específicas para determinar el comportamiento e interacción entre los individuos de la población, incluso en los casos en los cuales se tengan varias poblaciones celulares en el entorno, en donde se hace interesante la disputa por el espacio entre los nichos, e incluso la forma en que se

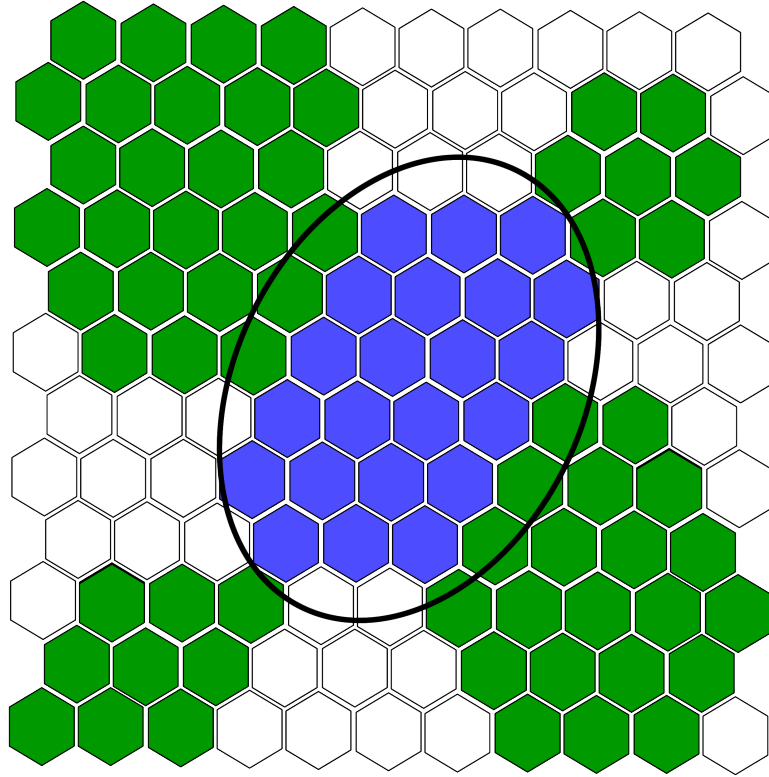


FIGURA 2.2. Población agrupada en nichos.

distribuye la población cuando los nichos colisionan, como se ve en la Figura 2.2, donde los nichos están referenciados con espacios de color verde, y los espacios marcados con color azul son los candidatos a ser altamente disputados por los diferentes nichos de células en la población. Teniendo en cuenta que la célula consume energía para realizar los procesos del ciclo de vida, y que esto se ve afectado por los recursos de espacio que se dispongan, se determinan factores de castigo para los escenarios de división celular donde la célula deba consumir más energía por generación de espacio para llevar a cabo la reproducción.

De igual manera, y enmarcado en lo que se podría considerar como *pensamiento colectivo*, cada célula buscará la posibilidad de realizar la división en un espacio que no requieran otras células, o en el peor de los casos, en el espacio menos deseado por otras células. De esta manera, se procura que el espacio sea utilizado de la mejor manera posible, además de buscar caminos donde se evite empujar células y así disminuir la posibilidad de incurrir en gastos de energía al momento de la división.

Matemáticamente, para modelar el autómatas con distribución de panal se utiliza el concepto de matrices dispersas, debido a que al representar el panal en una matriz clásica se obtienen espacios en los cuales no se tendrá célula porque es el punto de adhesión célula-célula, particularmente en las direcciones horizontales.

Esto deriva a que una gran cantidad de posiciones se encuentren sin célula, haciendo ineficiente el uso de matrices convencionales; debido a las características de múltiples espacios libres de célula (se estima que es el 50 %), se determina que es mejor hacer uso de una matriz dispersa para representar el autómata de panal, matriz en la cual se almacena la posición de cada una de las células de la población y que es usado para ubicar espacialmente a cualquier célula, como se observa en la Figura 2.3. Adicionalmente se

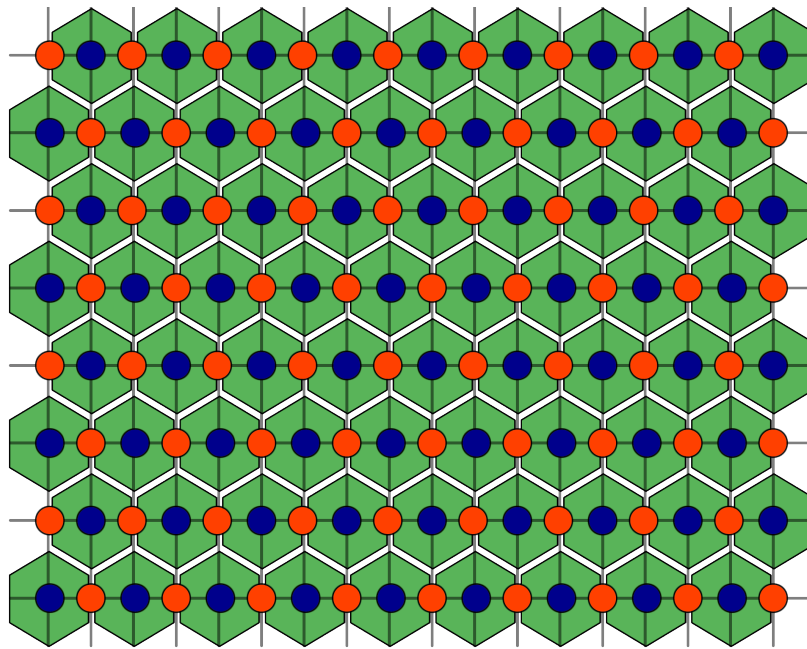


FIGURA 2.3. Distribución de panal representada desde una matriz dispersa. Los círculos azules indican las ubicaciones de la matriz que son utilizadas para referenciar células; los círculos naranjas indican los espacios que no pueden ser referenciados en la matriz para localizar células.

usan las búsquedas binaria y lineal para ubicar una célula dentro de la matriz, y así hacer eficiente el proceso de localización y actualización de las células del autómata cada vez que se requiera.

2.2. Información de la célula

Para el almacenamiento de información propia para cada célula se utiliza el paradigma de modelos basados en agentes, para representar de forma abstracta a los individuos de la población. Esto permite definir un comportamiento individual basado en simples reglas establecidas, facilitando el análisis y obtención de comportamientos emergentes. También facilita la utilización de factores aleatorios para generar células con características particulares, y poder representar procesos como diferenciación o deterioración celular (aunque esto no es parte de los alcances del trabajo, se tiene en cuenta para realizar un modelo flexible para posteriores investigaciones).

De esta manera, se propone la célula como un agente artificial cuyos atributos determinan por una parte lo que se considerarían reglas biológicas, las cuales se usan a forma de restricción. Para el caso de la parte espacial, se define un atributo que es la *capacidad de empuje* ó máxima cantidad de células a empujar, lo cual es usado para determinar si la célula se encuentra en la capacidad de generar espacios o no, como se presentará posteriormente en el presente capítulo.

Por otra parte, están los atributos que definen el estado de la célula en un determinado instante del tiempo. Aunque en este apartado se presenta el modelo espacial, por ende no se profundiza en temporalidad ni en condiciones de avance dentro del ciclo, se requiere como

atributo la *cantidad de divisiones realizada* por la célula para regular el funcionamiento de cada una, y determinar como afecta la disponibilidad de espacio a las células con más divisiones realizadas. A partir de lo anterior, se genera otro atributo que es la *generación* de la célula, y así facilitar la caracterización de células por su edad; finalmente, y como parte del conocimiento parcial que posee la célula de su entorno, se tiene un estimado de la *cantidad de células* en cada dirección, vital para el proceso de selección y generación de espacio en la división.

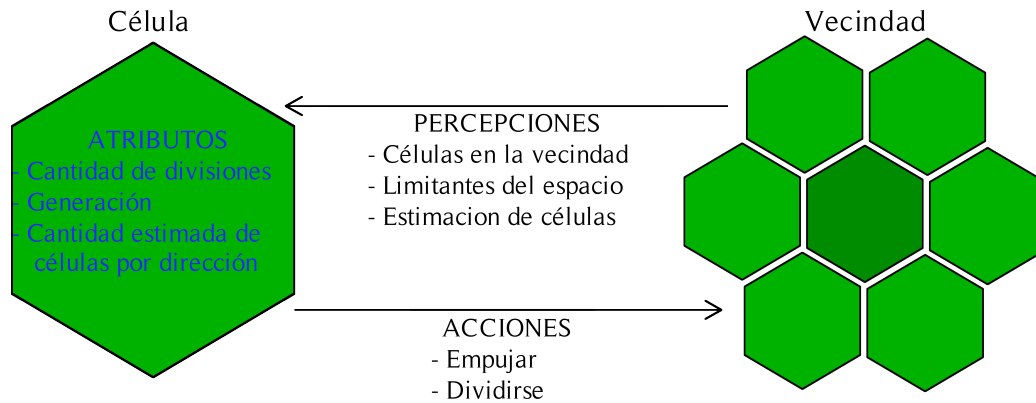


FIGURA 2.4. Representacion de la célula como un agente artificial.

Con respecto a la interacción con el entorno, que para una célula será tanto el medio como las células de la población, se tienen unas percepciones que son limitantes para el recurso del espacio. Primero, para representar la adhesión célula-célula que se observa en la interacción celular, se requiere la información de las *células en la vecindad*, así como el *estimado de células* en cada dirección brindado por las células en la vecindad; segundo, se recibe la información de si un espacio en la vecindad de la célula corresponde a un *limitante*, particularmente un muro.

A partir del análisis de las percepciones anteriormente definidas, y del comportamiento propio del ciclo celular, la célula puede realizar como acción principal la *división celular*; sin embargo, de esta acción puede derivarse que la célula requiera de una acción adicional, y es la de *empujar* para generar el espacio para ubicar la nueva célula (ver Figura 2.4).

2.3. Generación de Espacio

Previamente se han mencionado dos factores para que la célula seleccione el espacio en el cual desea realizar su división correspondiente: células en una dirección dada (implica empujar y consumir más energía), y la utilización de espacios que sean menos deseados por otras células. Sin embargo, hay un tercer factor a tener en cuenta, y es la búsqueda de espacios libres independiente de si son deseados o no, ya que así estos sean requeridos por otras células, se asegura que el consumo de energía por generación de espacio mediante empuje sea nulo, permitiendo conservación y optimización del uso de la energía.

La célula dará mayor preferencia a la reproducción en aquellos espacios en los cuales no deba realizar empuje de otras células para generar el espacio libre, así como a espacios que no sean deseados para la reproducción de otras células. Sin embargo, se debe hacer claridad que, aunque la célula tendrá preferencia por espacios con dichas condiciones, no

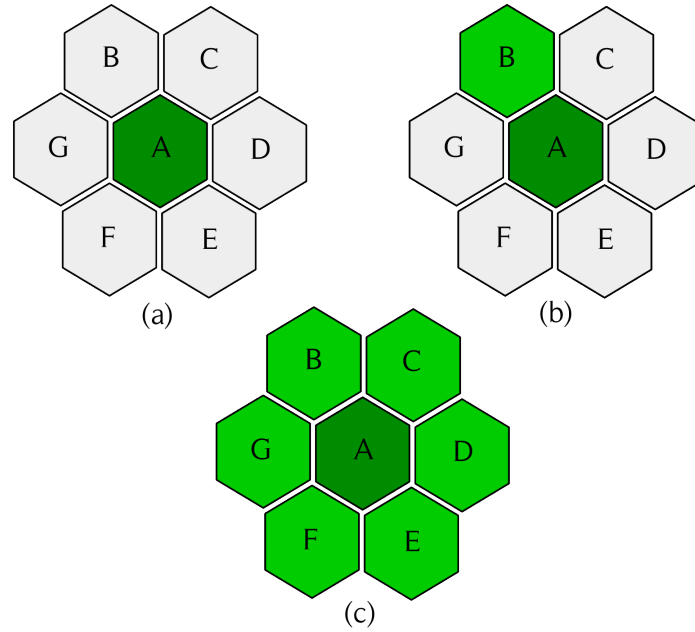


FIGURA 2.5. Casos de estado de la vecindad de una célula. (a) Sin células vivas en la vecindad. (b) Con una sola célula viva en la vecindad. (c) Con todas las células de la vecindad vivas.

será obligatoria la división en la dirección del espacio más deseado, sino que la célula tendrá la posibilidad de escoger de forma aleatoria cualquiera de las seis direcciones de las cuales dispone respetando sus preferencias; es decir, los espacios más deseados tendrán una mayor probabilidad de ser deseados, pero no se restringe la elección del espacio para la división, excepto en direcciones que no sean viables (este aspecto será presentado posteriormente en esta sección).

En la Figura 2.5 se observan varios estados posibles de la vecindad de una célula. En este ejemplo, se marca la célula principal como *A*, y se marca a la vecindad como *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, y *G*. En el primer estado, caso (a), no se tiene ninguna célula viva en la vecindad de *A*, lo cual hace que los factores de castigo por empuje de células y por célula viva en el espacio que se desea hacer la división sean nulos; solamente habría castigo en el caso que existan células vivas en la vecindad del espacio en el cual se desea hacer la división. En el caso (b), se observa que el espacio de la vecindad marcado como *B* tiene una célula viva ocupándolo, así que se aplica tanto el castigo de espacio ocupado en la dirección del espacio *B*, como el castigo de tener que empujar células para generar un espacio de reproducción; adicionalmente los espacios *C* y *G* tienen castigo por tener una célula (la que está en el espacio *B*) que puede también desear o requerir alguno de esos espacios para realizar su reproducción, lo cual conlleva a que los espacios *D*, *E*, y *F*, al no tener ningún tipo de castigo, tengan una mayor probabilidad de ser seleccionados, pero como se mencionó anteriormente, sin restringir la elección de cualquier espacio. En el caso (c), se tiene que toda la vecindad está ocupada por células vivas, lo cual hace que se apliquen los tres castigos para cada espacio, y donde la única diferencia que puede llegar a existir en la preferencia de espacios es la cantidad de células a empujar para generar el espacio que se desea; esto quiere decir, que en el caso donde el único factor que diferencie las preferencias entre los espacios sea la cantidad de células a empujar, se dará preferencia a los espacios que requieran empujar menos células para ser liberados.

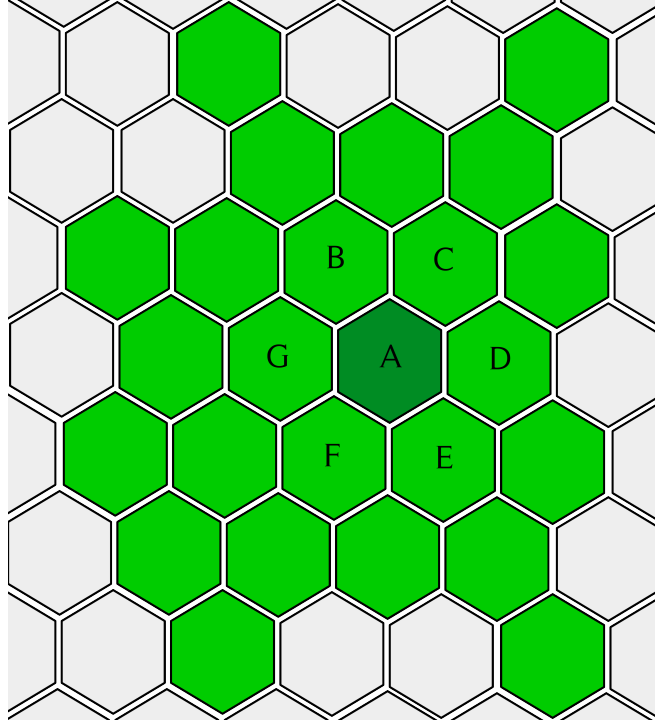


FIGURA 2.6. Representación de una población de células.

Por otra parte, existe una limitante en el caso en que la célula tenga que empujar en una dirección particular, y esto conlleva a un consumo muy alto de energía, bien sea porque se deben empujar muchas células (se valida mediante una cantidad máxima de posibles células a empujar), o porque encuentra un límite del medio (muro). En caso de que se cumpla esta limitante, la dirección en cuestión no será tomada en cuenta para realizar la división al ser inviable, así que se hará la selección entre las direcciones posibles restantes. Cuando se extrapola esta regla de comportamiento, se puede asumir que en el caso de estar prácticamente lleno el medio en el cual se encuentra la población de células, casi no existirán reproducciones, y que una vez ocupado todo el medio, las reproducciones cesarán hasta que de nuevo se generen espacios (bien sea por apoptosis de células de la población o por extensión del medio).

En la Figura 2.6 se observa una representación de parte de la población, justo para definir comportamientos locales, donde se marcan de nuevo espacios ocupados por células con las letras *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, *F*, y *G*, y otros espacios con células vivas sin marcar. En este escenario, si la célula en el espacio *A* desea dividirse, el criterio que define la preferencia acerca de la dirección para la división será la cantidad de células a empujar, ya que el castigo por espacio ocupado y por células vivas alrededor del espacio será similar para cualquiera de los espacios en la vecindad de *A*. En este caso particular, para generar un espacio libre en *D* solo se requiere empujar una célula, así que será la dirección con mayor preferencia; los espacios *B*, *C*, *F*, y *E*, requieren que se empujen tres células para generar el espacio, entonces estos cuatro espacios tendrán muy baja preferencia para ser seleccionados; el espacio *G* tendrá una preferencia un poco mejor que los espacios *B*, *C*, *F*, y *E*, pero no será tan alta como la del espacio *D*.

Para determinar la fuerza requerida para empujar en una determinada dirección, cada célula almacena un valor estimado de las células que hay en esa dirección, el cual se

actualiza en cadena cuando existen movimientos generados a partir de empujes, o cuando se realizan divisiones; en otras palabras, las células que directamente intervengan en dichas acciones actualizarán su información, y a partir de allí, las demás células recibirán información de las células adyacentes cuando lo requieran, y de esta manera, mediante comunicación entre células, la población mantiene actualizada la información aproximada de células que cada célula tiene en una dirección dada. Esto indica que la célula solo posee información parcial del medio, siendo importante el hecho de la comunicación célula-célula que permite que aunque el conocimiento sea parcial, se puedan tomar decisiones buscando los espacios más apropiados para la división.

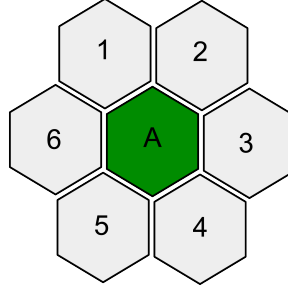


FIGURA 2.7. Definición de direcciones cardinales de referencia para la vecindad de una célula.

Ahora, se propone una función matemática para obtener la preferencia que siente una célula por dividirse en una dirección dada. En esta función se tienen pesos de castigo para cada uno de los tres factores mencionados anteriormente: espacio vacío y libre para realizar la división, posible requerimiento del espacio por otras células para dividirse, y necesidad de empujar células para generar espacio (se infiere que en este castigo el espacio ya está ocupado por una célula viva). A partir de estos castigos, se calcula un valor de preferencia para cada dirección, y esto se plasma en la Ecuación 2.1.

$$P(d) = 1 - (w_1 * (x_d/5)) - (w_2 * y_d) - (w_3 * (z_d/mp)). \quad (2.1)$$

En la Ecuación 2.1, d es el identificador de la dirección a la cual se desea calcular la preferencia (ver Figura 2.7); x_d es la cantidad de células vivas en la vecindad del espacio en cuestión (omitiendo la célula actual que esta haciendo los cálculos de ponderaciones, lo que quiere decir que $x_d = [0, 5]$), y así generar un castigo en el caso de que otras células puedan requerir dicho espacio, y es dividido por 5 para que el valor a multiplicar por el peso w_1 este normalizado entre 0 y 1; y_d es un indicador binario para determinar si el espacio en la dirección d está ocupado ($y_d = 1$) o vacío ($y_d = 0$), y de esta manera si el espacio esta disponible el castigo será nulo; z_d es la cantidad de células estimadas que se tendrían que empujar en la respectiva dirección para generar el espacio, se divide entre mp que es la máxima cantidad de células a empujar, y de esta manera multiplicar el peso w_3 por un valor entre 0 y 1 (de nuevo normalizado), y de no tener que empujar células, este castigo será nulo debido a que $z_d = 0$. w_1 , w_2 , y w_3 , son variables que determinan el peso de los factores de castigo, donde dichos pesos funcionan como una combinación convexa, es decir, la suma de los tres pesos es igual a 1, como se muestra en la Ecuación 2.2.

$$w_1 + w_2 + w_3 = 1. \quad (2.2)$$

Ya teniendo definidas las variables y pesos en la Ecuación 2.1, se puede explicar un elemento adicional de esta ecuación. Mediante la normalización de los factores de castigo, se asegura que al multiplicar cada peso con su respectivo factor se obtenga un valor de castigo entre cero y el valor del peso; teniendo esto en cuenta, si existiera un caso donde se apliquen todos los castigos a rigor, es decir, donde los tres factores de castigo se deban aplicar y esten en las condiciones que conllevan a los "peores casos", el máximo valor que sumarían los castigos sería 1, de allí que los pesos se manejen como una combinación convexa. Entonces, cuando se aplique el máximo castigo en todos los factores, la preferencia por una determinada dirección será nula, porque esto implica que el espacio es inaccesible; para representar esto matemáticamente, la Ecuación 2.1 tiene un valor inicial de 1 al cual se restan los castigos aplicados, y en el caso de aplicar los castigos al máximo, la ecuación tendrá como resultado $P(d) = 1 - 1 = 0$, en cualquier otro caso la preferencia tendrá un valor entre 0 y 1 (este último solo ocurrirá cuando no se aplique ningún castigo).

Luego de calcular todos los valores de preferencia $P(d)$, se procede a hacer una normalización de estos valores, como se presenta en la Ecuación 2.3. En esta ecuación $d = 1, \dots, 6$, que son las seis direcciones posibles para realizar la división celular, y de esta manera mediante un numero aleatorio entre 0 y 1, determinar en cual dirección se desea hacer la división; valga decir que entre mayor sea la ponderación de una dirección más posibilidades tendrá de ser escogida, sin embargo, cualquier dirección viable podría ser seleccionada al ser un factor aleatorio. Esto permite tener un sistema caótico, con reglas bien definidas, pero con factores aleatorios que agreguen dinamismo al sistema, lo cual lo hace más interesante y cercano a la realidad.

$$\sum_{d=1}^6 P(d) = 1, \quad (2.3)$$

Luego de tener la población construida, y definidas las reglas para la interacción espacial célula-célula, se define un mecanismo para dar el orden de células en el proceso; es decir, en cada instante de la simulación solo una célula está llevando a cabo sus procesos (percepciones y acciones), lo que implica que existe un orden de prioridad de células en cada iteración para que cada una avance en su ciclo de vida. Este mecanismo se representa mediante una permitación sin repetición aleatoria en la cual se relacionan los ordenes de presedencia de las células; de esta manera, se asegura que no siempre exista el mismo orden de prioridad en la selección de células, teniendo como consecuencia que el comportamiento de las células sea considerado como asincrónico, evitando dar preferencias a alguna célula en particular. Este mecanismo también lleva a que la lucha por los espacios disponibles sea mas abierta, ya que en los casos donde varias células tengas interés por un mismo espacio, no existirá preferencia por alguna de estas células, dando la posibilidad a que cualquiera gane el espacio.

En el proceso de división inicialmente se realiza un modelo basado en eventos, ya que por ahora no se tiene en cuenta la fase metabólica (presentada en el siguiente capítulo), esto con el fin de primero definir y validar en completitud el modelo espacial. El modelo de división se realiza a partir de avances graduales, donde cada avance de fase se hace cada n iteraciones, siendo n obtenida a través de una variable aleatoria en una distribución uniforme. Cuando la célula ha completado las cuatro fases del ciclo celular, esta procede a realizar la división celular. Se debe aclarar que gráficamente y espacialmente no existe diferencia en los tamaños y formas de las células (independiente de la generación a la cual

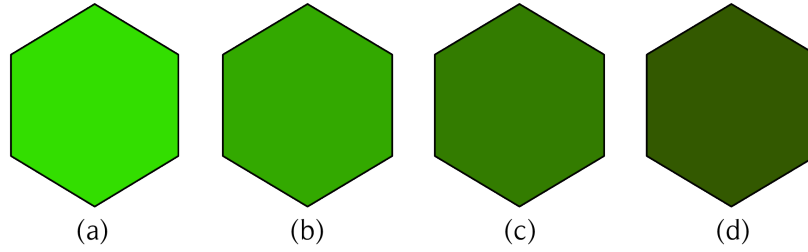


FIGURA 2.8. Nomenclatura de colores para las fases del ciclo celular:
(a) Fase G_1 . (b) Fase S . (c) Fase G_2 . (d) Fase M .

pertenezcan), es decir, no se representa a fidelidad que cuando una célula madre se divide se generan dos células idénticas de la mitad de su tamaño. De esto se deriva que las células no se van a observar creciendo en el simulador, solo que avanzan de fase, lo cual como se presenta en la Figura 2.8 está nombrado con un color para cada fase.

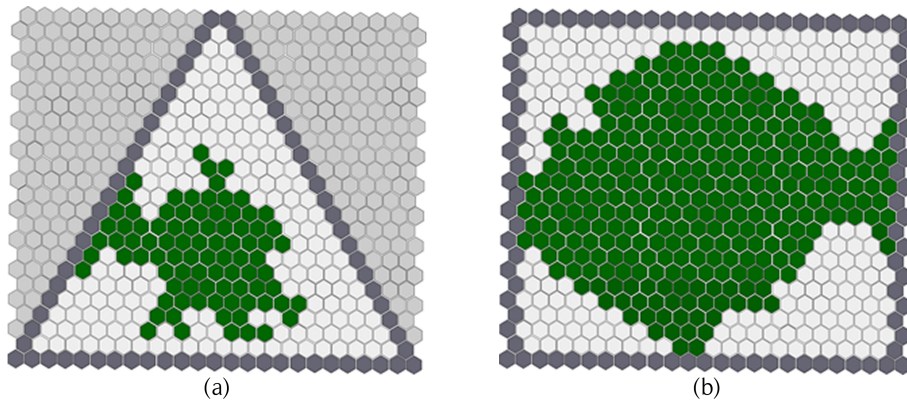


FIGURA 2.9. Restricción del entorno a partir de muros. Se observa un ejemplo de restricción en forma triangular (a), y restricción en un cuadrilátero (b).

2.4. Restricciones en el ambiente

Con respecto al ambiente, desde el punto de vista espacial se plantean unas restricciones que permitan observar comportamientos en escenarios donde el espacio disponible para división se vaya agotando. Por este motivo se proponen unos ambientes con muros de tal manera que la población de células se encuentre encerrada y en algún momento de la simulación se agote todo el espacio disponible. Los muros deben ser continuos, evitando los espacios de fuga que conlleven a que el recurso de espacio no se agote.

Con estas restricciones a partir de muros se espera observar el comportamiento espacial de la población en escenarios con poco espacio disponible, o en los momentos donde las células llegan al muro y se disminuyen las posibles direcciones para realizar la división. En cuanto a las formas construidas con los muros, se definen figuras geométricas simples

(cuadrado y triángulo como se muestra en la Figura 2.9), y así se estudia el comportamiento en entornos espaciales regulares.

De esta manera, se pueden hacer análisis acerca del comportamiento cuando no hay restricciones espaciales, y cuando las restricciones son formas convexas. La comparación de estos escenarios permite identificar la calidad de la dispersión de la población en el espacio que tiene, incluyendo elementos como cantidad de empujes requeridos y cantidad de células que por restricciones espaciales ya no pueden realizar su división aún cuando son aptas para hacerlo.

La selección de las formas se hace esperando resultados de convergencia y expansión. El triángulo es una figura en la cual se espera que la población llegue rápidamente a los muros, y se disperse abarcando los muros y desde el centro. El cuadrilátero es una figura intermedia, que tiene convergencia relativamente rápida en direcciones horizontal y vertical, pero en diagonales tiene espacio para la dispersión.

Ya teniendo definidos los componentes del modelo espacial, se facilita la comprensión de un esquema general del ciclo de vida de la célula con respecto a la parte espacial. En primera instancia la célula que tiene definidas las iteraciones que debe esperar para dividirse, modelada basada en eventos. Luego hace una verificación de si es el momento; en dado caso de dividirse, la célula recibe las percepciones correspondientes del ambiente, y con sus atributos particulares, determina cual es la dirección con mayor preferencia para realizar la división. Para esto, hace el cálculo de castigos utilizando las ecuaciones presentadas, incluyendo la determinación de la viabilidad de espacios (si no es posible tener o generar espacios la célula no se divide). Si hay división, se coloca la nueva célula en el espacio asignado; juntas programan cuanto deben esperar para la división correspondiente, y en el caso de la célula madre se reinicia de nuevo el ciclo (ver Figura 2.10).

2.5. Experimentos

Inicialmente se realizan experimentos que permitan obtener los patrones de dispersión de la población en el modelo espacial propuesto, siguiendo el orden de presentación de los modelos en el documento. En estos experimentos se trabaja con 60 iteraciones, sin embargo la cantidad de células es influida por la definición de los momentos en los cuáles la célula podrá hacer la división celular, donde se define que una célula se divide cada 4 iteraciones siempre y cuando tenga algún espacio disponible en su vecindad adyacente; adicionalmente, se hacen 30 repeticiones por cada experimento, y se presentan los resultados promedio de estas repeticiones. Estos experimentos buscan representar una población celular con alta adherencia, es decir, donde todas las células tengan contacto adyacente con otras células; este comportamiento es inspirado en conjuntos de células como las epiteliales, o algunos cultivos celulares, donde a partir de una célula se genera una población de células que se unen adyacente con otras células.

El Experimento 2.1 consiste en definir la forma de dispersión de la población bajo condiciones de uniformidad en la selección de la dirección en la que se realizará la división. Esto quiere decir que la preferencia por las direcciones será la misma, pero en este caso no se dará la posibilidad de generación de espacio a través del desplazamiento de células. La finalidad es definir como es la adhesión célula-célula cuando no hay generación de espacio ni diferencia en las preferencias por las direcciones de posible división; de esta manera,

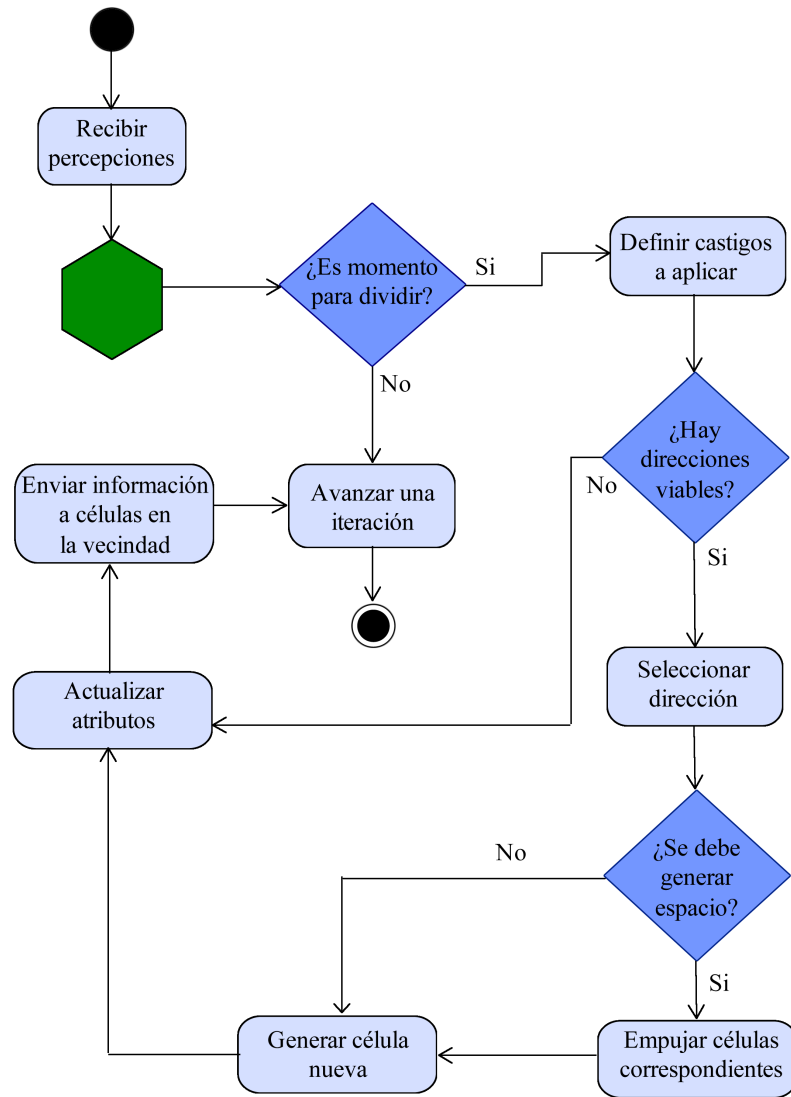


FIGURA 2.10. Esquema del flujo de una célula desde el enfoque espacial.

se puede comparar el modelo uniforme con el modelo espacial propuesto, y determinar el impacto de selección de espacio mediante preferencias y la generación de espacio.

La población final fue de 755.7 células, donde la cantidad de divisiones crece de manera lineal, que junto a las células ya existentes determinan el aumento en la cantidad de individuos (Ver Figura 2.11). Las preferencia por las direcciones a nivel de población varia de iteración a iteración, teniendo diferentes valores de preferencia en promedio para cada dirección, pero en general no se observa una diferencia significativa en la selección de la dirección.

Al no permitir el desplazamiento de células, una célula como máximo podría dividirse seis veces, sin embargo, debido a que las células comparten espacios y puede realizar divisiones en los espacios compartidos, es muy poco probable que la célula llegue a dividirse esas seis veces. En los resultados obtenidos, menos del 1 % de la población logro dividirse seis veces (en realidad, solo la primera célula puede llegar a dividirse la máxima cantidad

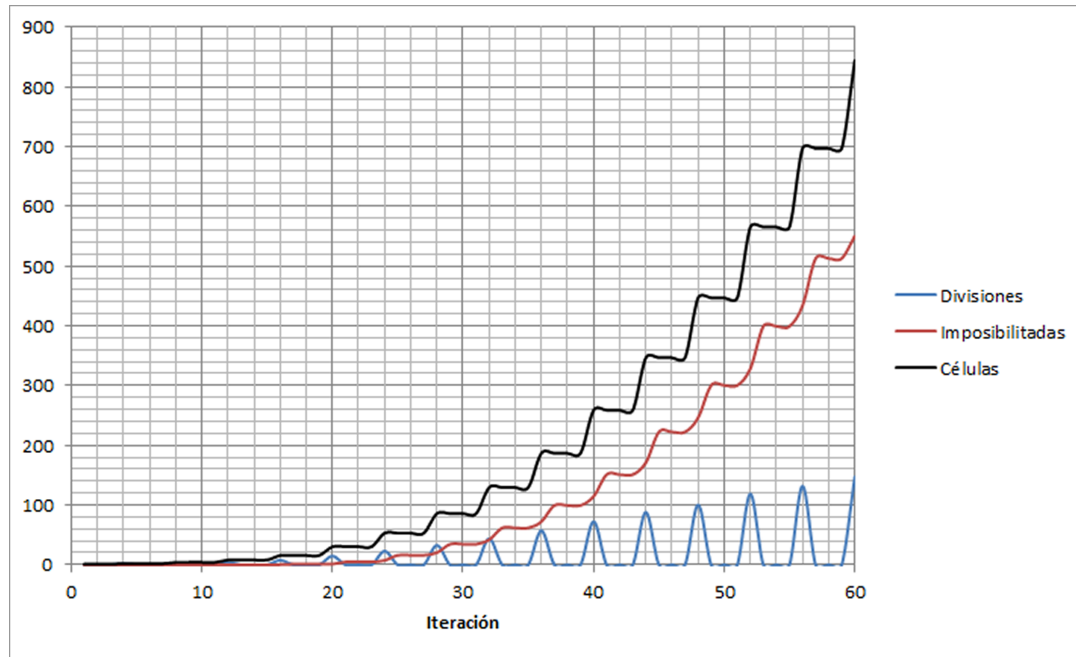


FIGURA 2.11. Resumen de resultados del Experimento No. 2.1.

de veces, eso explica el bajo porcentaje); el promedio por célula es de 1.99 divisiones (se descartan las que no tienen divisiones porque probablemente son nuevas), de donde se puede inferir que en general el 65 % de la vecindad de una célula está ocupada por las hijas de otras células.

Como no hay muerte, el crecimiento de la población es cuadrático. Coherente con la cantidad de divisiones por célula que tiene relación aproximada de dos a uno, así se puede decir que la tasa de crecimiento es cuadrática. Debido a esto, el porcentaje de células que no pueden dividirse porque su vecindad está completamente ocupada crece de forma lineal, siendo al final del experimento casi 66 % del total de las células. La disponibilidad de espacios está sujeta a la ubicación de la célula, donde para células nuevas varía entre tres y cinco espacios disponibles, y para la población completa baja hasta 0.7 en promedio (esto incluye a las células que no tienen espacios disponibles). En la Figura 2.12 se observa el progreso de la distribución de células en el espacio, cada quince iteraciones, donde se evidencia que hay pocos espacios disponibles dentro de la población, y prácticamente solo las células en los bordes pueden realizar la división.

El Experimento 2.2 consta de un conjunto de pruebas en donde se pretende encontrar el efecto que tiene sobre la población la posibilidad de generar espacios mediante el desplazamiento de células, y a su vez como afecta a la dispersión de las células. Para esto, se definen como parámetros de los experimentos iniciar con una célula, tener un máximo de 5 divisiones por célula, y definir que una célula no puede empujar más de 10 células. De manera similar al Experimento 2.1, se realiza la simulación con 60 iteraciones, 30 repeticiones, y división cada 4 iteraciones, facilitando la comparación de los comportamientos obtenidos al tener los mismos parámetros de ejecución.

Adicionalmente, se prueban diferentes valores en los pesos utilizados en los cástigos aplicados en la Ecuación 2.1 que define las preferencias de las direcciones, y así determinar

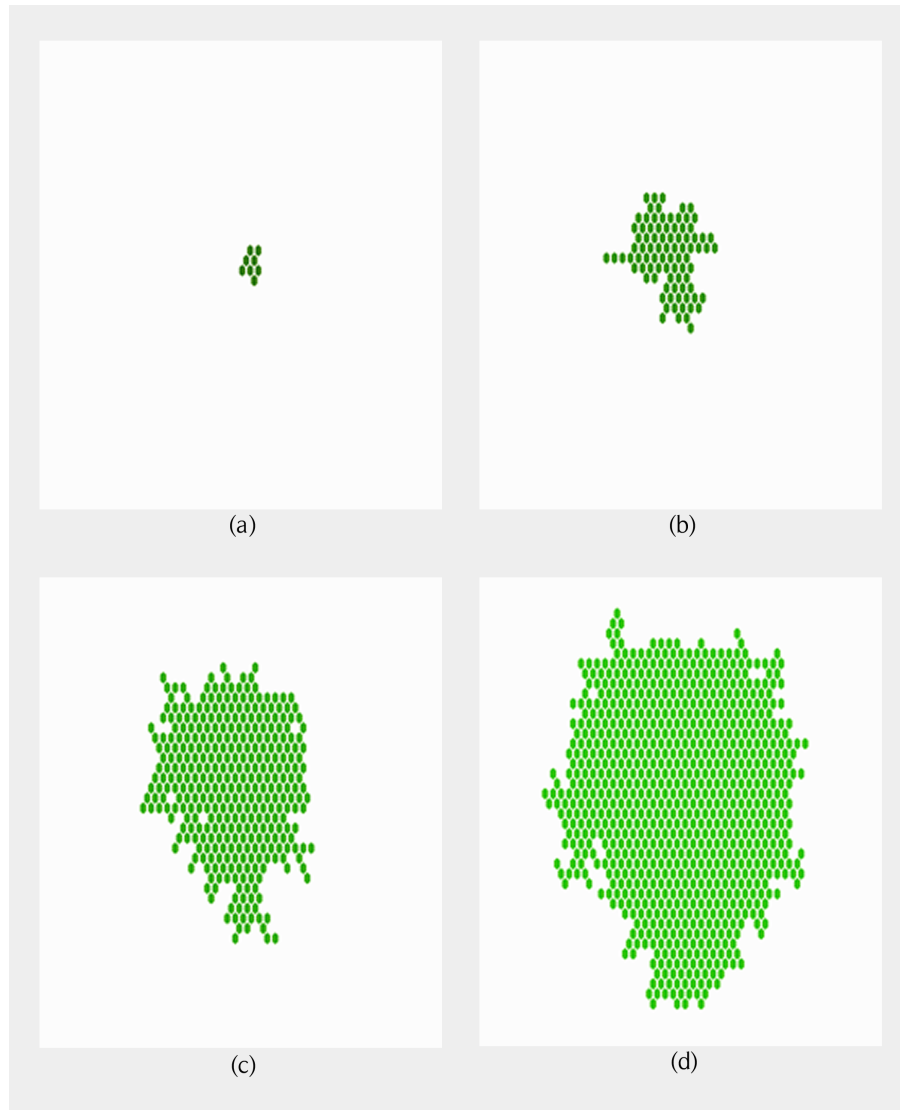


FIGURA 2.12. Progresión de las células en el espacio en el Experimento 2.1. (a) 15 iteraciones (b) 30 iteraciones (c) 45 iteraciones (d) 60 iteraciones

como la selección de espacios de acuerdo a preferencias afecta al comportamiento de la población. Estos valores para los pesos se definen de acuerdo a una exploración factorial del espacio discretizando puntos, que se considera representan escenarios particulares en donde se busca determinar la incidencia de cada castigo, y esto como afecta a las divisiones, desplazamientos y adhesión de la población (ver Tabla 2.1).

En el promedio de los 17 casos de prueba se logró una población de 1936.5 células, siendo el mayor caso en la Prueba 6 con 2161.2 células, y el menor caso la Prueba 15 con 1673.9 células. En las pruebas se observa que el tamaño de la población es mayor en comparación al obtenido en el Experimento 2.1, sin embargo si se observa diferencia entre los diferentes casos de prueba. La cantidad de divisiones a lo largo de las pruebas fue creciendo linealmente, esto es coherente con lo observado en el tamaño de las poblaciones. También se observa que el crecimiento de la población sigue una forma cuadrática, con algunos momentos donde la población no crece porque las células están avanzando en su respectivo ciclo celular.

Con respecto a las divisiones por célula, el porcentaje promedio de las células que al final lograron dividirse hasta el máximo permitido fue de 42.1 %; la cantidad de divisiones promedio por célula, obviando de nuevo las que tienen 0 divisiones porque son células relativamente nuevas, fue de 3.2 divisiones por célula. Sin embargo, la limitante de posibles células a empujar hizo que las divisiones por célula no fueran más altas, al no permitir que un porcentaje de entre el 30 % y el 40 % de células viables para división, por no tener capacidad de generación de espacio mediante desplazamiento, no puedan ejecutar este proceso. Es estos aspectos, se evidencia el impacto de permitir la generación de espacio, y de la selección de espacios por preferencias, incrementándose la tasa de divisiones por célula, y por consiguiente las divisiones en la población.

TABLA 2.1. Casos de prueba.

Prueba	Peso w_1	Peso w_2	Peso w_3	Observaciones
1	0.0	0.0	0.0	No se definen castigos para determinar el comportamiento de la población con desplazamiento pero sin preferencias por direcciones.
2	0.33	0.33	0.33	Se definen los castigos uniformes para no dar prioridad a alguno y tener la ecuación balanceada.
3	0.0	0.33	0.66	Se anula el castigo de las células en la vecindad del espacio, y se da mayor prioridad al castigo de desplazamiento de células.
4	0.0	0.66	0.33	Se anula el castigo de las células en la vecindad del espacio, y se da mayor prioridad al castigo de espacio ocupado.
5	0.33	0.0	0.66	Se anula el castigo de espacio ocupado y se da mayor prioridad al castigo de desplazamiento de células.
6	0.33	0.66	0.0	Se anula el castigo de desplazamiento de células y se da mayor prioridad al castigo de espacio ocupado.
7	0.66	0.0	0.33	Se anula el castigo de espacio ocupado y se da mayor prioridad al castigo de células en la vecindad del espacio.
8	0.66	0.33	0.0	Se anula el castigo de desplazamiento de células y se da mayor prioridad al castigo de células en la vecindad del espacio.
9	0.17	0.34	0.49	Se da más prioridad al castigo de desplazamiento y se disminuye la prioridad para el castigo de células en la vecindad del espacio.
10	0.17	0.49	0.34	Se da más prioridad al castigo de espacio ocupado y se disminuye la prioridad para el castigo de células en la vecindad del espacio.
Continúa en la siguiente página				

TABLA 2.1. Casos de prueba.

Prueba	Peso w_1	Peso w_2	Peso w_3	Observaciones
11	0.34	0.17	0.49	Se da más prioridad al castigo de desplazamiento y se disminuye la prioridad para el castigo de espacio ocupado.
12	0.34	0.49	0.17	Se da más prioridad al castigo de espacio ocupado y se disminuye la prioridad para el castigo de desplazamiento.
13	0.49	0.17	0.34	Se da más prioridad al castigo de células en la vecindad del espacio y se disminuye la prioridad para el castigo de espacio ocupado.
14	0.49	0.34	0.17	Se da más prioridad al castigo de células en la vecindad del espacio y se disminuye la prioridad para el castigo de desplazamiento.
15	0.25	0.25	0.5	Se da prioridad al castigo de empuje de células.
16	0.25	0.5	0.25	Se da prioridad al castigo de espacio ocupado.
17	0.5	0.25	0.25	Se da prioridad al castigo de células en la vecindad del espacio.

En cuanto a la preferencia por direcciones, en general se marcan claras diferencias en cada iteración. Sin embargo, en cada prueba se ve una fluctuación en la preferencia por cada dirección; se entiende que es debido al crecimiento y que al previamente dar preferencia a una dirección específica, en la siguiente iteración es probable que esta preferencia disminuya, dando espacio a seleccionar otra dirección. Esto muestra, que aunque hay variabilidad en la preferencia de direcciones en cada iteración, de forma general estas preferencias tienden a ir hacia el mismo punto de equilibrio.

El desplazamiento de células, uno de los factores que se agregó en estas pruebas, mostró que efectivamente contribuye a que las células puedan dividirse más veces en comparación al Experimento 2.1, debido a la generación de espacio por empuje. Entre más grande es la población, mayor cantidad de divisiones requieren desplazamiento de otras células, y a su vez, estos desplazamientos involucran más células. En las últimas iteraciones de las pruebas, la cantidad de células empujadas por división fue entre 6 y 10 células de un promedio de 124.01 divisiones, mostrando que una cantidad considerable de las divisiones está realizado por células que no están en los bordes de la población; se asume que las células en los bordes, al ser probablemente nuevas y no tantas como las que hay hacia el interior, no generan gran cantidad de divisiones.

En la Prueba 6 se observó el promedio más alto de divisiones con respecto a las células en el ambiente, donde al final de la simulación se tenían 2161.2 células en promedio; en la Prueba 8 se tuvo el segundo mejor promedio, donde al final de la simulación se obtuvieron 2127.9 células. La Prueba 15 fue en la que el promedio de divisiones fue más bajo, obteniendo al final de la simulación 1673.9 células. De estos resultados se puede decir

que en las pruebas donde el castigo de empuje se anula, se obtienen más células al final; de igual manera, en la Prueba 15 el castigo de empuje tiene un peso de 0.5, y esto generó que se tuvieran menos células. En general, en las pruebas se observa que el comportamiento se mantiene, en los casos donde el castigo por desplazamiento de células tiene una ponderación alta, la distribución espacial obtenida conduce a restringir la posibilidad de divisiones (ver Figura 2.13).

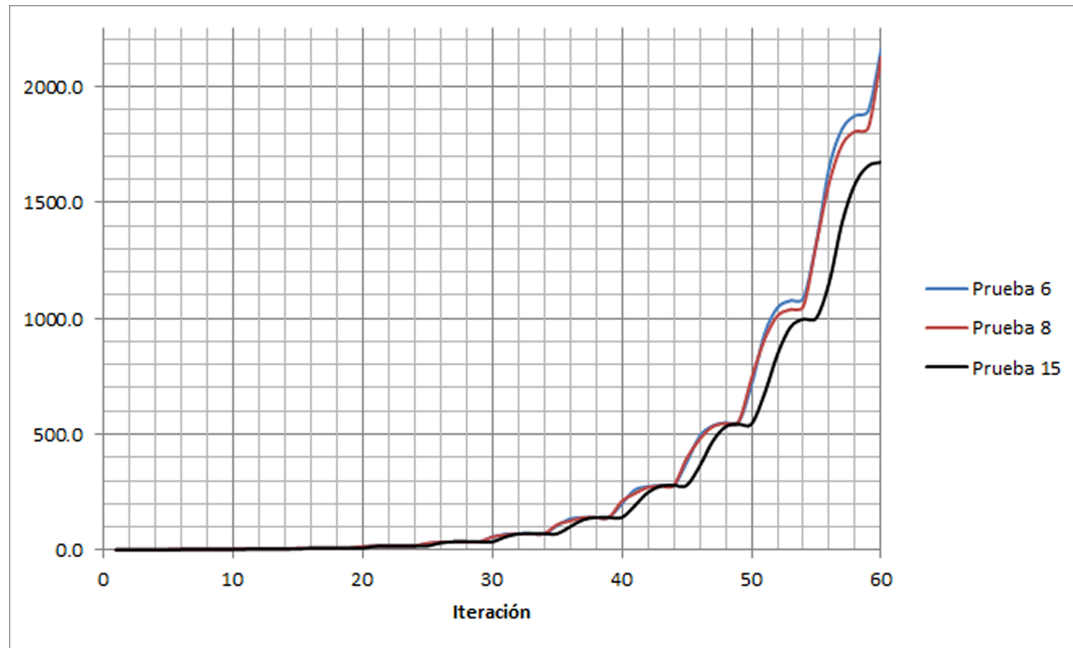


FIGURA 2.13. Resultados de máxima y mínima cantidad de células en las pruebas del Experimento No. 2.2.

La Prueba 5 tuvo una mejor disponibilidad de espacio por célula, donde al final de la simulación se obtuvo en promedio 0.34 espacios por célula. Las pruebas que tuvieron menos células que quedaron imposibilitadas de realizar división, porque no podían generar espacio, fueron las Pruebas 2 y 3, donde al final de la simulación el 70 % de las células con capacidad de división se encontraban imposibilitadas para realizar la división (ver Figura 2.14). En coherencia, en la Prueba 2 la disponibilidad promedio de espacios por célula es de 0.2, la cual es una de las más bajas obtenidas en los casos de prueba del Experimento 2.2. La Prueba 5 y la Prueba 15 tuvieron el más alto porcentaje de células imposibilitadas para realizar la división, donde al final de la simulación alrededor del 81 % de células estaban en dicho estado. A partir los resultados obtenidos, no se observa un patrón que permita definir con que pesos se obtiene una mejor disponibilidad del espacio.

La Prueba 5 tuvo menor cantidad de células empujadas por división realizada, teniendo al final de la simulación un promedio de 7.3 células empujadas por cada dirección. La Prueba 13 tuvo la mayor cantidad de células empujadas por división, con 9.5 células. Las pruebas 1 y 10 también dieron un alto valor de empuje, con 9.2 células empujadas en promedio por división (ver Figura 2.15). Sin embargo, la diferencia no es significativa en las pruebas; adicionalmente, no existe una prueba que a lo largo de la simulación presente un comportamiento estable en este aspecto.

El Experimento 2.3 se centra en el análisis del comportamiento de la población cuando hay restricciones espaciales en el ambiente, particularmente muros que impiden el paso

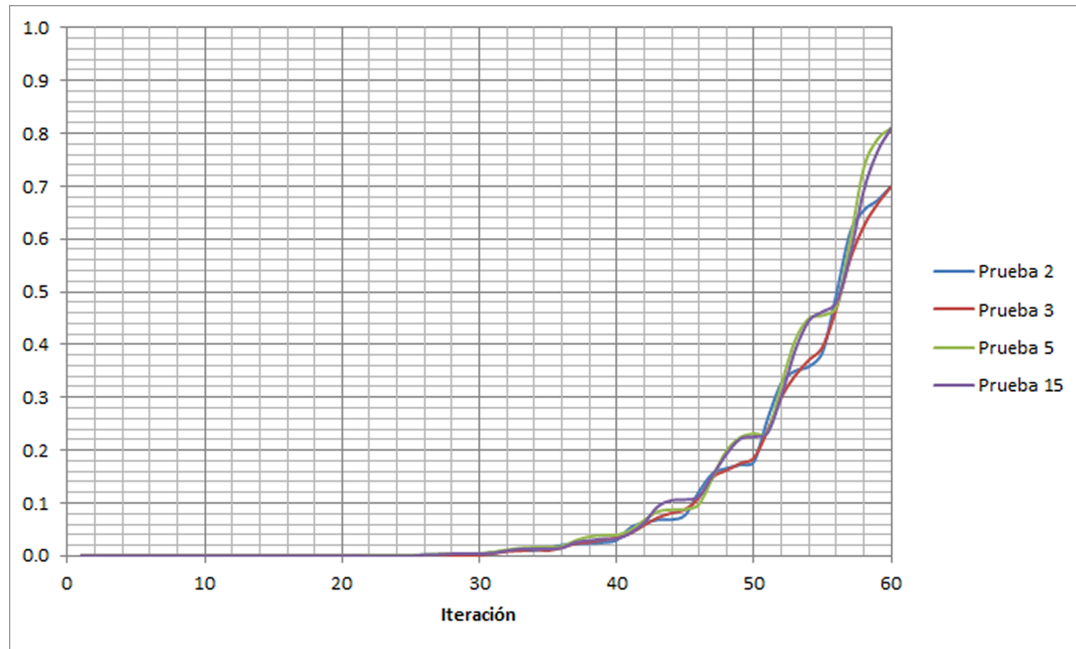


FIGURA 2.14. Resultados de máxima y mínima disponibilidad de espacio por célula en las pruebas del Experimento No. 2.2.

de células; en la realidad, existen poblaciones celulares que una vez han copado el espacio disponible no crecen mas, y se intenta representar dicho comportamiento de forma simulada. Se realizan pruebas con cada uno de los tipos de limitante presentados en este capítulo, donde cada prueba sigue las mismas condiciones iniciales que se presentaron en el Experimento 2.2, definiendo la cantidad máxima de divisiones en 5, la máxima cantidad de células a empujar en 10 células, la población inicialmente constituida por una célula, y tomando el Caso de Prueba 2 de la Tabla 2.1.

La primera prueba se realizó con el muro en forma de cuadrado, en donde la población inicialmente crece similar al caso de prueba del Experimento 2.2. Una vez interactúa con los límites se observa un comportamiento de crecimiento en dos sentidos, el tradicional de la población (desde el centro hacia afuera), y un crecimiento a lo largo de los bordes y desde ahí hacia adentro. Esto se puede explicar por las características en la dispersión hacia espacios no requeridos por otras células, y esto hace que los espacios adyacentes a los bordes sean preferidos por las células.

La cantidad de divisiones a las 60 iteraciones era similar a cuando no se tenían límites, llegando en promedio a 1703.2 células; el espacio, disponible para 2500 células, se llena completamente en 71 iteraciones en promedio. Cuando el ambiente se ha llenado, la población celular se detiene en su crecimiento al no tener más espacio disponible; esto es generado de manera emergente porque cada célula al intentar definir cual dirección utilizará para dividirse, encuentra que en todas las direcciones la fuerza que hay que realizar para desplazar células (las limitantes no se pueden desplazar) es mayor al límite definido, determinando que no hay alguna dirección válida para la división.

La siguiente prueba fue el muro en forma de triángulo, en donde el comportamiento es interesante cuando la población hace contacto con el muro. Similar a como sucede en la prueba de los muros en forma de cuadrado, inicialmente el crecimiento se da similar al observado en el caso de Prueba 2 del Experimento 2.2. Sin embargo, cuando comienza

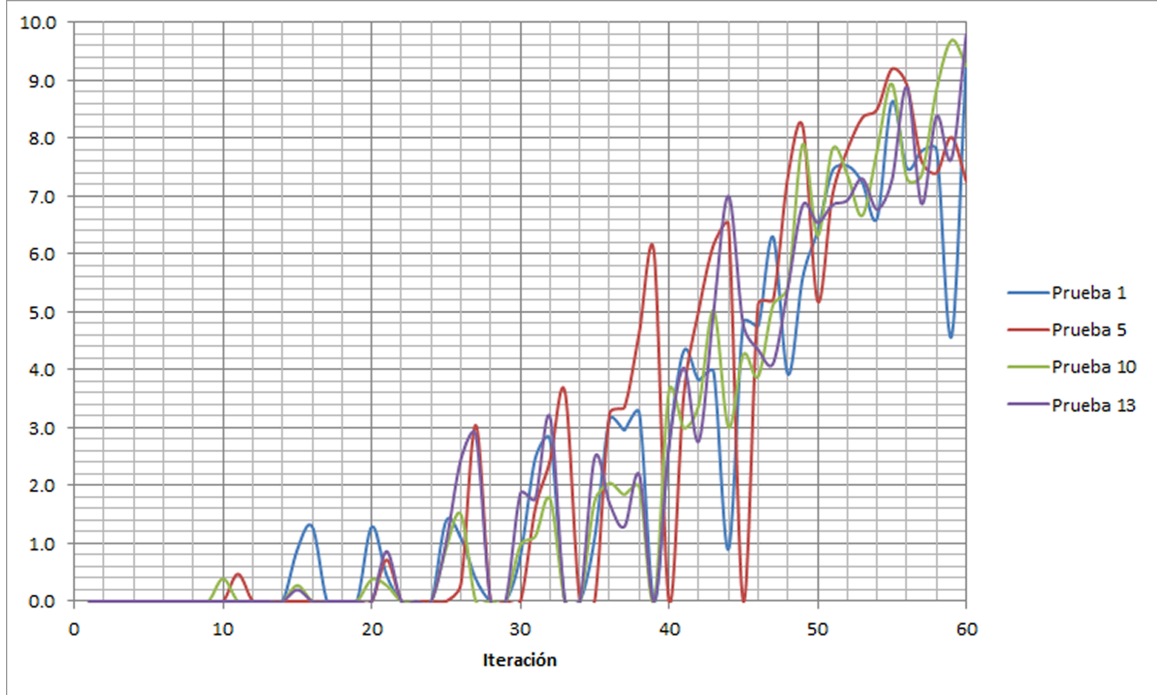


FIGURA 2.15. Resultados de máxima y mínima cantidad de células empujadas por división en las pruebas del Experimento No. 2.2.

el contacto con los muros, que al ser triangular es relativamente rápido con respecto al cuadrado, el espacio queda segmentado en tres áreas más pequeñas de espacios disponibles. En cada uno de estos grupos espacios el comportamiento es similar, la población va ocupando de el espacio en dirección a las esquinas hasta que no hay espacios disponibles.

En cuanto al crecimiento de la población, por las características del espacio, a medida que la población va creciendo hacia las esquinas, las divisiones requieren más empujes, llegando a tener 8.8 empujes en promedio por cada división; la cantidad de células que no pueden dividirse también aumenta, llegando a tener un 70 % de células con capacidad para dividirse imposibilitadas por falta de espacio. Esto demuestra que cuando hay restricciones en el ambiente, las condiciones de dispersión y la disponibilidad del espacio se ven altamente afectados, particularmente por la ausencia de recursos de espacio para divisiones. También es interesante observar que aunque hay una definición de comportamiento colectivo, donde las células procuran usar espacios que no sean pretendidos por otras células, llega un momento donde se vuelve una lucha por los espacios, donde múltiples células pueden desear un mismo espacio, y solo la primera en dividirse puede obtenerlo.

Hasta este punto se realizan los experimentos correspondientes al modelo espacial. A partir de los resultados obtenidos se observa que la distribución espacial es apropiada y corresponde con comportamientos observables en la realidad, donde la cohesión célula-célula es alta, incluso en la información transmitida entre la población. La dispersión en el espacio buena, no solo se presenta la cohesión entre células, también está la exploración de caminos que permitan a la población expandirse de la mejor manera posible, permitiendo la posibilidad de dividirse a células que no están en los límites de la población.

El uso de una función que determina la dirección dando preferencias de acuerdo a unos factores que determinan el gusto de una célula por cada dirección ayuda a que

la dispersión sea organizada. De la misma manera, genera el *pensamiento colectivo* que busca no restringir el crecimiento de la población al procurar dividirse en espacios que otras células no tengan como candidato; esta característica contribuye a que la población abarque el espacio de manera altamente expansiva, permitiendo tener más espacios disponibles en promedio para los individuos de la población.

Permitir que la célula pueda generar espacio mediante el desplazamiento de otras células, en una reacción en cadena, ayuda a las células para que puedan dividirse más veces con respecto a su límite, como se observa en la comparación entre el Experimento 2.1 y el Experimento 2.2. De igual manera, contribuye a que la dispersión expansiva de la población, e incluso determina casos de división factible pero con consumo de recursos internos debido a la necesidad de empujar, siendo un punto importante de enlace con el modelo metabólico y la definición de consumo de energía.

En el próximo capítulo se presentan los modelos de difusión de nutrientes en el ambiente y de metabolismo en la célula, los cuales definen el comportamiento celular de avance en el ciclo celular y la muerte celular. Adicionalmente, se realiza la integración de esos modelos con el modelo espacial propuesto en el presente capítulo, obteniendo el modelo computacional que representa espacio-temporalmente a la población celular.

Modelos de Metabolismo y Nutrientes

En el capítulo anterior se presenta una propuesta de modelo espacial para una población celular utilizando el concepto de autómatas celulares con distribución de panal. Para representar cada célula se usa el paradigma de agentes artificiales, buscando definir cada célula como un ente independiente y autónomo en sus procesos y toma de decisiones. El proceso celular en el que se centra dicho modelo espacial es la división celular, de esta manera se proponen un conjunto de reglas y ecuaciones que le permiten a cada célula definir preferencias en los espacios de su vecindad para realizar la reproducción, y teniendo en cuenta estas preferencias se hace una selección aleatoria de la dirección en la cual se realizará la reproducción correspondiente. Adicionalmente, se agrega la posibilidad de restricciones en el espacio para determinar escenarios particulares en los cuales se desee analizar la dispersión de la población celular.

La célula requiere de la producción de energía para poder llevar a cabo sus procesos de manera normal, por tal motivo debe recepcionar un conjunto de nutrientes los cuales son transformados en energía. Esta energía se utiliza de acuerdo a los requerimientos definidos por cada célula de manera independiente. Para el caso de este trabajo, se define un modelo metabólico donde la célula recepcione unos nutrientes particulares, los procese, y tenga una fuente almacenada de energía, la cual será consumida en los procesos definidos del ciclo celular; esto incluye los procesos definidos en el modelo espacial del capítulo anterior, como empujar células, dividirse, o simplemente avanzar en el ciclo celular.

Para incorporar un modelo de metabolismo y muerte a la célula, se agrega a los atributos en la definición presentada en el capítulo anterior de célula como un agente artificial, una restricción de máxima cantidad de divisiones que puede realizar una célula; esta restricción es utilizada para determinar el momento de *apoptosis* o muerte celular programada. También se define un indicador estimado de la energía requerida para llevar a cabo cada uno de los procesos celulares, de tal manera que la célula determine cual es la cantidad de nutrientes que debe absorber. Se define un retardo después de la apoptosis, el cual es utilizado para la desintegración celular que conlleva a liberar del espacio posterior a la muerte. El último atributo que se agrega es el porcentaje de avance de la correspondiente fase del ciclo celular, el cual se relaciona directamente con la energía producida para llevar a cabo el proceso de avance; este proceso de avance es el de más alta prioridad para el uso de la energía almacenada.

Para el proceso de muerte se define una condición que determina si la célula debe realizar apoptosis, o si por el contrario puede seguir en su ciclo celular; esta condición está definida por la cantidad de divisiones posibles para la célula, así que al final del ciclo celular después de la última posible división, la célula cumple la condición de muerte. Para representarlo inspirado en la realidad, el proceso de apoptosis tiene un retardo, lo que implica que existen residuos en el espacio que lo inhabilitan para ser utilizado por otras células que lo requieran inmediatamente se muera la célula que ocupaba el espacio. Sin embargo, con la muerte de una célula no existen mas implicaciones con el resto de la población, lo que quiere decir que los residuos ni afectan ni pueden ser utilizados en algún sentido por las células adyacentes al espacio donde muere una célula.

En cuanto a las percepciones, hay que agregar la detección de nutrientes en el espacio que ocupa la célula; se percibe si hay nutrientes en cada una de las cuatro capas que representan los tipos de nutriente. La célula tiene un indicador de la cantidad de energía que requiere, sin embargo no hay seguridad de tener, en el espacio que ocupa, la cantidad de nutrientes necesaria para absorber y producir la energía necesaria, llevando a la célula a definir que tanto puede absorber y decidir que procesos puede suplir de acuerdo a la energía producida.

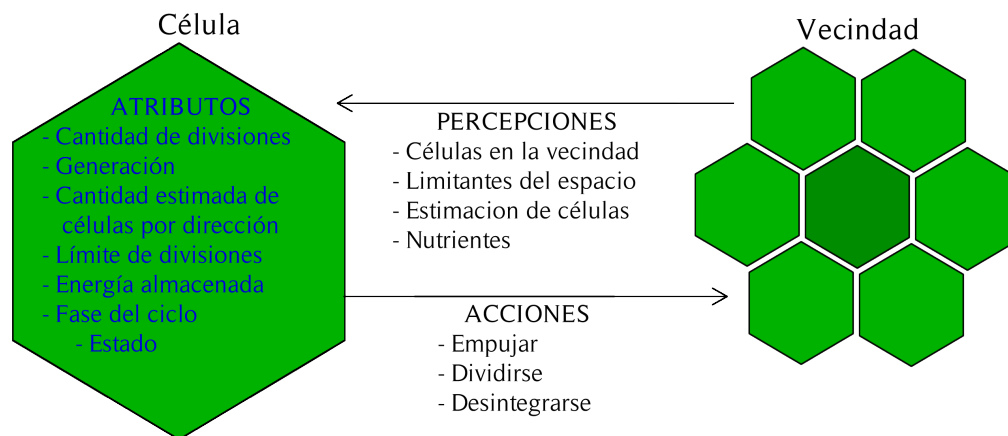


FIGURA 3.1. Representación de la célula como un agente artificial incluyendo factores de metabolismo y muerte.

Complementando, en las acciones de la célula con el entorno se agrega la absorción de nutrientes del espacio, que determina tanto la posible energía a producir como la interacción entre la población celular y los nutrientes, afectando la cantidad de nutrientes disponibles en el medio. También se agrega la muerte, definiendo un cambio de estado a célula en desintegración; esta desintegración se representa mediante el número de iteraciones de retardo, y finalmente eliminando la célula por completo del ambiente, liberando el espacio correspondiente.

3.1. Modelo de Difusión

Para definir los nutrientes en el ambiente se utiliza un autómata celular convencional, donde en cada posición se almacena una cantidad determinada de nutriente. Esto quiere decir que existe la posibilidad de tener nutrientes en todo el ambiente. Sin embargo, la

cantidad de estos no necesariamente será la misma en todas las posiciones del autómata. De esta manera, se espera que las poblaciones celulares se alojen en zonas donde los nutrientes estén concentrados; es probable que este comportamiento se de emergentemente debido a la muerte de células que no tengan acceso a los nutrientes necesarios para producir la energía que requieren para sobrevivir y llevar a cabo los procesos que correspondan.

Se espera que el movimiento de los nutrientes a través del ambiente sea constante, y de esta manera lleguen nutrientes a todas las células de la población, y en general, a todos los espacios disponibles en el medio. Sin embargo, los nutrientes no deben fluir de manera libre, ya que en el ambiente pueden existir elementos o factores que impidan que en algunos casos el nutriente viaje sin problemas, por esta razón se deben considerar factores de inhibición de la dispersión en el ambiente. Esto permitirá tener distribuciones heterogéneas de nutrientes en el ambiente, que contribuyan a la dinámica poblacional celular.

Los nutrientes no tienen una condición de equilibrio definida, en parte por su comportamiento dinámico debido a la difusión que tienen a través del ambiente y la absorción por parte de la población celular, pero principalmente porque no hay memoria de los estados previos de los nutrientes ni de la cantidad en cada posición. Se entiende que los nutrientes se estabilizarán en el ambiente de manera emergente, solo teniendo en cuenta el estado actual en cada parte del espacio y la interacción con el espacio adyacente, teniendo en cuenta patrones de dispersión y de acumulación.

Debido a esto, se propone usar el concepto de *Turing Morphs* para modelar la difusión de nutrientes en el ambiente, teniendo en cuenta que permite definir factores de activación e inhibición de la difusión. Aunque los *Turing Morphs* fueron planteados inicialmente para obtener emergentemente texturas observadas en la naturaleza, al tener como principio la difusión de sustancias para obtener patrones, permite plantear que dichas sustancias son nutrientes, los cuales se mueven en el ambiente siguiendo patrones como los que se obtienen al representar texturas.

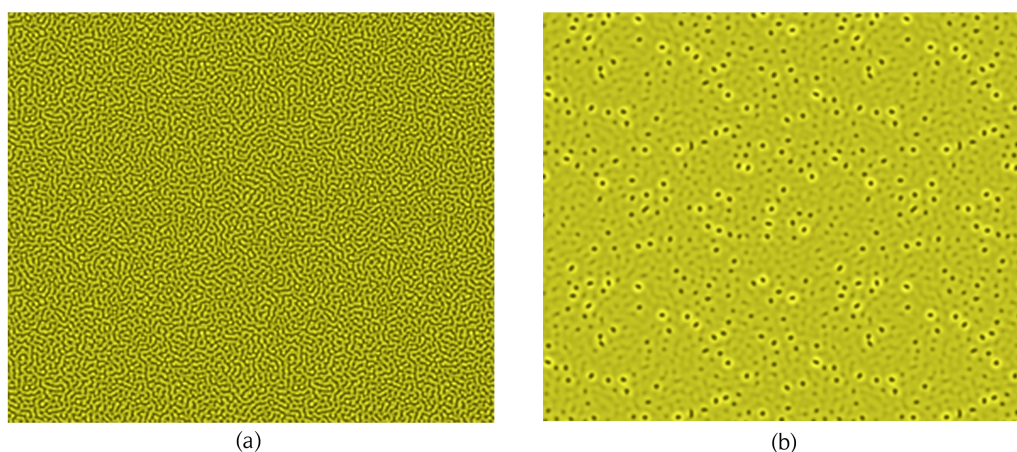


FIGURA 3.2. Patrones obtenidos con Turing Morph. (a) Difusión en ondas. (b) Difusión en cúmulos.

En la Figura 3.2 se observan los candidatos a ser los coeficientes para hacer la difusión a través de *Turing Morphs*, donde se seleccionan dos patrones. En el primero, caso (a), se representa una "huella dactilar", utilizando las constantes $a = 1$ y $b = 16$ para la difusión, donde desde el punto de vista del proyecto se espera ver una dispersión de nutrientes en ondas, moviéndose de manera transversal en el ambiente. En el segundo, caso (b), se representan manchas, utilizando las constantes $a = 3.5$ y $b = 16$ para la difusión, donde se espera obtener una dispersión de cúmulos de alimentos viajando por el ambiente, pero que a su vez tiene una dispersión mas uniforme que en el caso (a).

Con respecto a la aparición de nuevos nutrientes, en el ambiente se define que estos ocurrirán mediante un modelo basado en eventos, llegando desde el lado izquierdo del espacio disponible para la población celular, y moviéndose de acuerdo a la difusión generada por el *Turing Morph*. La tasa de aparición de nuevos nutrientes debe ser coherente con el consumo celular esperado si se quieren dar condiciones apropiadas para el crecimiento y supervivencia de la población, sin embargo se pueden dar escenarios donde la cantidad de nutrientes que ingresan al sistema son menores que el consumo de la población, lo que probablemente llevará a tener escasez de alimento en todo el medio.

3.2. Modelo de Metabolismo

Para este trabajo, se determina que los procesos de la célula que requieren energía para ser llevados a cabo son la división celular (incluyendo la generación de espacio mediante empuje), el avance de la célula a través del ciclo celular, y los procesos requeridos para el mantenimiento de la célula. Esto quiere decir que cada célula de manera independiente tendrá que procesar nutrientes, determinar la energía que se logró producir, los procesos que va a realizar y el consumo que incurren dichos procesos, y finalmente la energía residual que mantendría almacenada la célula.

El modelo de metabolismo depende de dos elementos en particular: la función de producción de energía, y la función de consumo de energía. Para modelar esto, se propone una ecuación en la cual se relacionan cuatro nutrientes ($n = 1, 2, 3, 4$), donde cada uno tiene un factor de generación de energía por parte de la célula, es decir, una unidad de determinado nutriente proporciona una energía e_n . De esta manera, utilizando una simple ecuación de primer grado, se obtiene la cantidad de energía que produce la célula en un instante del tiempo.

Así, se plantea la ecuación de producción de energía que se presenta en la Ecuación 3.1, donde q_n y e_n son respectivamente la cantidad y factor de generación de energía asociados al nutriente n . Como se requiere tener en cuenta los cuatro nutrientes, se genera una energía producto de sumar la energía generada tras procesar cada uno de los nutrientes. Si hay ausencia de un nutriente, la célula puede consumir mayor cantidad de otros nutrientes (siempre y cuando haya disponibilidad) para compensar dicha ausencia, y seguir produciendo la energía requerida.

$$ep = \sum_{n=1}^4 q_n * e_n, \quad (3.1)$$

Con respecto al consumo de energía, se plantea una ecuación que determina el consumo total a partir de la suma del consumo de cada uno de los procesos definidos para el metabolismo. Sin embargo, los procesos de división celular y de avance en la fase, tienen a su vez ecuaciones que calculan el costo de energía de cada uno, ya que estos procesos dependen de condiciones del medio y de los atributos de la célula para definir el consumo realizado.

Debido a que la división celular no solamente implica la generación de una nueva célula, sino que en algunos casos puede incluir el empuje de células, se debe definir un consumo adicional por cada célula que requiera empujarse, lo cual es coherente con el modelo de selección del espacio para realizar la división presentado en el Capítulo 2. De esta manera, se plantea la Ecuación 3.2 donde dc el costo básico de la división entendido como la creación de la nueva célula, z_f es la cantidad de células empujadas para generar el espacio y c_1 el costo de empujar una célula; si la célula no requiere empujar células para realizar la división, el costo de la división simplemente será el de generar una nueva célula.

$$dec = dc + z_f * c_1, \quad (3.2)$$

Se determina que el avance de fase implica un costo de energía asociado a las tareas que se requieren para moverse a través del ciclo celular, sin embargo estas tareas no serán representadas a detalle. Para el avance de fase, se maneja el consumo de energía por una constante c_2 de costo de energía requerida para aumentar en la fase por cada iteración, como se muestra en la Ecuación 3.3.

$$pac = c_2. \quad (3.3)$$

En cada fase se puede requerir una cantidad diferente de energía, e incluso, la recepción y proceso de nutrientes puede llegar a ser diferente. A partir de esto, se permite para cada fase un conjunto de valores para los parámetros de las ecuaciones de producción y consumo de energía, de tal manera que sea posible parametrizar el comportamiento de la célula en cada una de sus fases.

$$ec = pac + dec + c_3. \quad (3.4)$$

Ya teniendo las ecuaciones de consumo de energía en los procesos de división y avance de fase, se plantea la Ecuación 3.4 para representar el consumo general de la célula. En esta ecuación, c_3 es el consumo mínimo que requiere la célula para mantenerse viva. Esto quiere decir que la energía mínima que debe producir la célula será c_3 , ya que esto la mantendrá con vida, sin embargo, puede alterar de manera negativa su desarrollo. La segunda prioridad de asignación de energía será el avance de fase; la división será el proceso con la más baja prioridad en la asignación de energía. Para explicar mejor esto se tiene la Figura 3.3, en la cual se presenta mediante unas convenciones de colores el estado del metabolismo en la célula; si la energía producida es menor a c_3 se presentan daños debido a la insuficiencia de energía incluso solo para mantener viva a la célula (esto significa sobrevivir con el mínimo uso de energía).

En caso de producir energía mayor que c_3 pero menor que la suma de c_3 y fac , aunque la célula puede sobrevivir y avanzar lentamente en la fase, puede sufrir leves daños en su proceso metabólico; si la producción de energía tiene la posibilidad de suplir los consumos de todos los procesos de la célula en un instante del tiempo, es el estado ideal, y no se afecta al sistema metabólico. Sin embargo, se tiene el último caso, en el cual la producción de energía es mucho más alta que lo requerido por todos los procesos de la célula que consumen energía, lo que implica una aceleración al sistema metabólico, y esto también puede generar daños al comportamiento metabólico de la célula. Debido al alcance de este trabajo, no se afectará el metabolismo de la célula de acuerdo a su historia, es decir, los daños metabólicos solo serán utilizados como estadísticas de ausencia o exceso de energía, mas no afectará como tal las ecuaciones ni constantes definidas para el modelo metabólico.

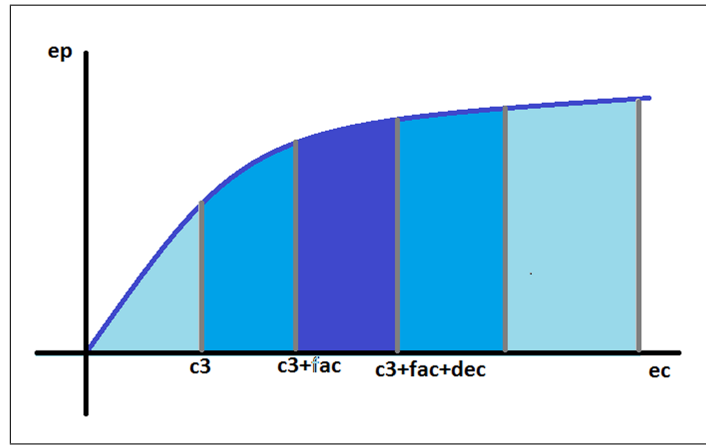


FIGURA 3.3. Rangos de desempeño de acuerdo a la producción de Energía.

3.3. Integración con el Modelo Espacial

Aunque el modelo espacial es representado a través de un autómata celular con distribución de panel, en realidad este es computacionalmente representado mediante una matriz cuadrículada, lo que permite observar tanto la población como el modelo de difusión de nutrientes como mallas en el espacio, en donde cada espacio es accedido a través de la nomenclatura de fila y columna. Esto permite integrar de manera simple los modelos, donde cada uno se comporta como una capa independiente en el ambiente, siendo la población la capa superior, y los nutrientes las capas inferiores.

Evidentemente, en los lugares donde hay concentración de células, el consumo de alimento será mayor, generando desequilibrio de nutrientes en el ambiente, por lo menos mientras la población no ocupa un gran porcentaje del espacio. Sin embargo, se debe tener en cuenta que hay posiciones de la cuadrícula donde nunca habrá células (como se explicó en el modelamiento de la población con una matriz dispersa), y estos espacios permitirán el flujo libre de nutrientes, siempre y cuando los factores que influyen en la dispersión lo permitan.

De esta manera, se aseguran caminos de tránsito de nutrientes libres de directa interacción con células, facilitando el avance de nutrientes a través del ambiente, sin embargo no restringe la posibilidad de escasez de nutrientes en sectores del espacio con alta densidad

de células. Se espera que el comportamiento en el escenario de escasez de nutriente sea una disminución de la población debido a falta de energía para sobrevivir, que mezclado con la difusión de nutrientes, lleve a un punto de equilibrio donde se reduzca o acabe la ausencia de los mismos, permitiendo la proliferación de células en esos espacios, y por consiguiente llevando a la población a un equilibrio global.

3.4. Experimentos

En el presente capítulo se abordan los conceptos de distribución de nutrientes y definición del metabolismo de la célula. Puntualmente, se propone usar Turing Morphs para representar la dinámica de difusión de nutrientes a través del espacio, siendo esta teoría basada en autómatas celulares tradicionales y ecuaciones de diferencia, facilitando la integración con el modelo espacial. El metabolismo es definido mediante ecuaciones de producción y consumo de energía, que junto con una función de energía, determinan los procesos que la célula puede llevar a cabo, el avance en el ciclo celular, y los momentos en los cuáles la célula puede llegar al estado de muerte.

El Experimento 3.1 comprende un conjunto de pruebas que buscan definir el comportamiento de los nutrientes al interactuar con la población. Se tiene como condición principal que no hay interacciones entre la población celular, de esta manera se puede inferir netamente la interacción entre las células y los nutrientes en el ambiente. Esto quiere decir que desde el inicio de la simulación se tendrá la población celular amplia y no modificable en términos espaciales. De esta manera habrá células absorbiendo nutrientes en todo el ambiente, mostrando los posibles patrones de difusión de nutrientes en el ambiente. Uno de los aspectos interesantes de observar es que tanto cambia el patrón de la difusión con células al que se obtiene originalmente en el *Turing Morph*.

En este experimento se manejan dos pruebas, las cuales derivan de los dos patrones del modelo de *Turing Morphs* seleccionados. Dentro de cada patrón seleccionado, se genera una aparición de tres mil nutrientes cada cuatro iteraciones repartidos desde el costado izquierdo de manera uniforme, de tal manera que en el ambiente exista un ingreso regular de nutrientes, y así se procura evitar la escasez de nutrientes en el ambiente. Para cada uno de los cuatro nutrientes se utiliza el mismo patrón, de tal manera que sea homogénea la difusión de los mismos. Cada experimento se trabaja con 60 iteraciones, y las células solamente consumirán nutrientes para determinar el comportamiento de la difusión; no habrá avance de las células a través de su ciclo celular. El entorno es un cuadrado, en el cual se pueden alojar dos mil quinientas células, similar al Experimento 2.3 del Capítulo II.

La primera prueba se hace con los valores $a = 1$ y $b = 16$ para las constantes de difusión utilizadas en el modelo, lo que representa una difusión en forma de ondas. Se define un consumo de un cuarto unidad de cada nutriente en cada célula por iteración, permitiendo a los nutrientes permanecer y difundirse en el ambiente. Se observa un comportamiento de alta difusión de nutrientes, donde efectivamente los espacios libres de células ayudan en algunos casos a mover nutrientes a lo largo del ambiente. Las células pueden consumir los nutrientes de manera apropiada.

Particularmente, al comienzo de la simulación solo el 1.6 % de la población no tuvo acceso a los nutrientes suficientes para completar la energía esperada. A lo largo de las iteraciones el porcentaje de células que no acceden a nutrientes varía entre el 5.2 % y el

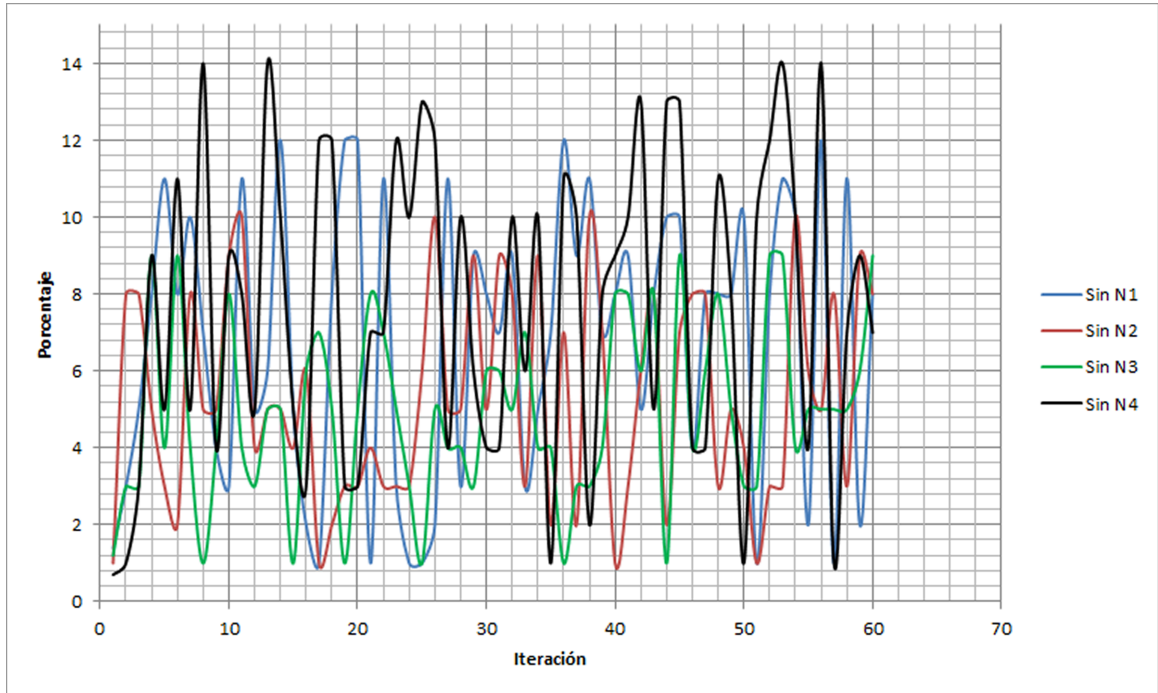


FIGURA 3.4. Resultados de porcentaje de células sin acceso a cada nutriente en la prueba de Turing Morph con constantes 1 y 16 del Experimento No. 3.1.

14.4%, dándose los picos más altos en las iteraciones donde se colocaba el nuevo ingreso de nutrientes; esto se explica porque en esta iteración es cuando la mayoría de nutrientes ingresados al ambiente en previas iteraciones han sido consumidos. No existe una diferencia marcada en la ausencia de algún nutriente en específico, es decir, la ausencia de cada uno por célula tiende a ser equilibrada a nivel de la población (ver Figura 3.4).

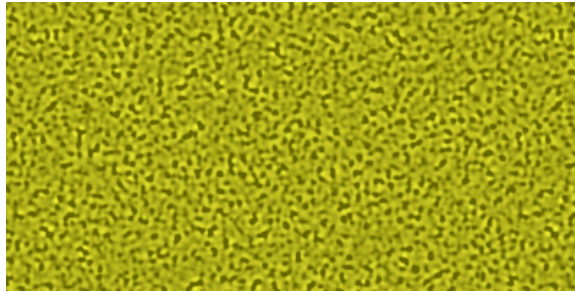


FIGURA 3.5. Comportamiento del nutriente N_1 en la iteración 30 de la primera prueba del Experimento No. 3.2. Esta imagen es un ejemplo del comportamiento que tiende a tener la capa del nutriente al interactuar con las células.

Con respecto a la difusión de cada uno de los nutrientes, en comparación no tuvieron diferencias en el patrón que siguieron. El patrón que se presenta sigue siendo similar a las ondas obtenidas con el modelo tradicional del *Turing Morph*; sin embargo, debido al consumo, por momentos hay ausencias de nutrientes en algunas zonas (ver Figura 3.5). Pero debido a las características de difusión del modelo utilizado, la capa de nutriente

intenta volver al patrón de ondas, es decir, el patrón de ondas se preserva, sin embargo, no mantiene estados globales de equilibrio.

La segunda prueba del Experimento 3.1 es utilizando los valores de $a = 3.15$ y $b = 16$ como constantes para el modelo de Turing Morph. En este caso se siguen condiciones similares a las presentadas en la anterior prueba. El consumo que realiza cada célula de cada una de las capas de nutrientes es de un cuarto de unidad, sumando al final una unidad de nutrientes absorbida de las cuatro capas. De esta manera se puede medir en que casos las células no obtuvieron el nutriente de alguna de las capas.



FIGURA 3.6. Comportamiento del nutriente N_1 en la iteración 30 de la segunda prueba del Experimento No. 3.2. Esta imagen es un ejemplo del comportamiento que tiende a tener la capa del nutriente al interactuar con las células.

En este caso el comportamiento es diferente, ya que el patrón seguido por el modelo de Turing Morphs es similar a cúmulos de nutrientes. Sin embargo debido al consumo de las células, el patrón tradicional del *Turing Morph* (similar a una textura de manchas) no se presenta tan explícitamente. Es decir, aunque se observan espacios sin nutrientes, en general la difusión es bastante alta, como se muestra en la Figura 3.5. Con respecto a la prueba anterior, bajo un poco el porcentaje de células que no pueden acceder a nutrientes para completar la energía requerida, oscilando entre 4.1 % y el 11.9 % de células. De nuevo el comportamiento en las diferentes capas fue similar, indicando que no hay escasez de un nutriente en particular.

El Experimento 3.2 se centra en la función de energía. La función se prueba utilizando diferentes valores de producción de energía por unidad de nutrientes absorbidos, donde se busca determinar si la célula puede producir la energía suficiente para llevar a cabo sus procesos. Evidentemente esto influirá en el avance a través del ciclo celular definiendo los momentos en los cuales se realiza la división celular y el momento de muerte celular programada. De esta manera se integra el modelo espacial y el modelo metabólico, y por consiguiente, vinculando el proceso de muerte celular; el estado inicial de la población será una célula, como en las pruebas del Capítulo 2.

Para estas pruebas se define que la célula podrá tomar los nutrientes que requiera de cada capa (se procurará tomar la misma cantidad de nutrientes en las capas), incluso si un tipo de nutriente esta escaso podrá tomar mas de otro y así evitar fallos en procesos por insuficiencia de energía. Con respecto al factor de generación de energía se prueba con un valor de uno a uno, es decir, por cada unidad de nutriente se obtiene una unidad de energía. La división celular se define con un costo básico de una unidad de energía, y el costo de empujar cada una célula es 0.1 de unidad de energía. Para completar una fase se debe producir una unidad de energía, la cual puede ser producida durante varias iteraciones de

acuerdo a la energía completa producida y a la función de energía. En cuanto al costo de mantenerse viva es de un cuarto de unidad de energía.

La primera prueba se hace con el modelo de *Turing Morph* que sigue un patrón de ondas, en donde el consumo de nutrientes por parte de las células es alto, especialmente en los picos de división celular. El empuje de células genera un consumo extra que conlleva a que los nutrientes en el medio bajen bastante sus niveles, requiriendo que en cada espacio donde hay células se tenga como mínimo dos unidades de nutriente por capa. En la definición de ingreso de nutrientes, al haberlo definido en promedio de una unidad por célula, se obtienen escenarios de escasez de nutrientes cuando la población ocupa gran parte del espacio. En promedio después de la iteración 41 comienzan a morir células porque no pueden producir la energía suficiente. En la iteración 60 en promedio 230.2 células murieron por falta de energía; a este valor se suman las células muertas por apoptosis, que fueron 508.2 células en promedio.

La segunda prueba se hace con el modelo de *Turing Morph* que sigue el patrón de cúmulos, pero con un ingreso de nutrientes mayor al sistema. Cada cuatro iteraciones se ingresan al sistema desde el costado izquierdo 4000 unidades de nutrientes por capa, y así buscar un escenario donde no haya escasez de alimento. En este caso, debido a la difusión del *Turing Morph*, y a la gran cantidad de nutrientes, no se encuentran células con escasez constante de nutrientes. En este caso la población pudo crecer apropiadamente, donde la apoptosis fue el mecanismo de muerte utilizado, con 639.4 células muertas al final de la simulación. Se observan espacios liberados en espacios centrales de la población, sin embargo estos son rápidamente ocupados, debido a células que pueden dividirse pero por falta de espacio no lo habían realizado.

A partir de los experimentos se evidencia que se pueden integrar los modelos espacial, metabólico, y de muerte, de tal manera que se pueda representar el ciclo celular con ambientes de nutrientes. Se puede obtener una población celular donde se generan dinámicas de comportamiento emergentes apropiadas, pero con la particularidad que el modelo se hace a nivel de célula, dando la posibilidad de trabajar independientemente cada individuo.

Conclusiones

- El modelo espacial utilizando autómatas celulares con distribución de panal para representar la población ofrece una capacidad de dispersión uniforme, así como representación apropiada de la adhesión célula-célula. Esto permite representar de manera apropiada la división celular en terminos de la selección y uso de espacios en el medio, donde al agregar el pensamiento colectivo, la población de células busca aprovechar de manera eficiente el espacio disponible. Sin embargo, desde el punto de vista local, la célula sintética solo tiene información parcial del medio, obtenida a través de cadenas de comunicacion de cada célula con su vecindad.
- La representación de cada célula como un agente artificial no solo permite tener una población heterogénea, también da la posibilidad de definir factores de daño celular o de ruptura en las reglas dadas dentro del ciclo celular, llevando a escenarios simulación de malformaciones o deterioros en la población celular. Hay que recordar que estas características en un modelo son necesarias para representar comportamientos como el crecimiento de tumores o la ocurrencia y propagación de cáncer. La mezcla entre el modelo basado en agentes y la representación espacial con el autómata celular, permite tener un diseño flexible para representar diferentes dinámicas de poblaciones celulares.
- Utilizar mecanismos de selección de espacios para llevar a cabo la división celular utilizando castigos de tal manera que se adecúe el uso de energía para asegurar la supervivencia de las células permite observar comportamientos de dispersión en el espacio similares a los que se observan en el mundo real, incluso cuando se consume todo el espacio disponible. La estrategia de pensamiento colaborativo donde las células prefieren espacios que sean menos deseados por otras células permite un comportamiento emergente de uso eficiente del espacio, y de una dispersion uniforme a través del mismo. A su vez, permite que cuando se tienen espacios entre nichos, estos busquen ocupar primero los espacios no intermedios entre ellos; esto contribuye no solo a la dispersión, sino a disminuir el consumo de energía por empujes para generar espacios.
- Representar el metabolismo de la célula a través del consumo de nutrientes, una ecuación de energía, y el gasto debido a procesos del ciclo celular, genera comportamientos temporales esperados, además de acoplarse correctamente con el modelo espacial y de difusión de nutrentes propuesto. Cada célula toma decisiones de manera autónoma, avanza independientemente en su ciclo celular, y la producción y consumo de energía no afecta directamente al resto de la población.

- La aplicación de Turing Morphs, originalmente concebidos para generar patrones de texturas presentes en la naturaleza, como mecanismo de difusión de nutrientes en un ambiente celular plantea una aplicación diferente para este modelo matemático, encontrando una forma útil de distribuir recursos a través de un autómata celular. Además, al estar basado en la teoría de autómatas celulares, facilita la integración con otros modelos computacionales; en este trabajo se observa particularmente en la integración con el modelo espacial de la población celular. Sumado a un modelo celular metabólico basado en ecuaciones de energía, los Turing Morphs permiten llevar nutrientes a una población de individuos de manera discreta, donde para cada posición donde hay una célula existe una cantidad de nutriente independiente, logrando mejor dispersión del nutriente y asegurando que a todas las células dentro del ambiente llegaran nutrientes.
- El uso del mecanismo de apoptosis para la muerte celular contribuye enormemente a la dinámica de la población, particularmente al dejar espacios disponibles cuando hay escasez del recurso. La inclusión de un retardo en la desintegración de la célula cuando muere (impidiendo el uso inmediato del espacio correspondiente por otra célula) permite que el modelo represente comportamientos inspirados en la realidad.

Trabajo futuro

- Uso de comportamientos estocásticos para representar procesos de malformación celular, ruptura de mecanismos de regulación, y variación en los estados base de las células. De esta manera se colocan en el ambiente células sintéticas que generen daños por efecto de cadena, como lo es la degeneración de tejidos. Esto permite representar dinámicas como la ocurrencia y dispersión de cáncer.
- Llevar el modelo espacial a una representación en tridimensional que permita obtener comportamientos más interesantes. De esta manera se puede representar mejor el crecimiento de tejidos, así como una mejor dispersión en el espacio. Adicionalmente se pueden definir diferentes restricciones espaciales que mejoren el modelamiento de dinámicas como el crecimiento de tumores.
- Incorporar procesos de diferenciación celular y rutas metabólicas. Esto es importante para el trabajo con células madre, y determinar como se puede generar recuperación de tejidos, y procesos de biogénesis. Por otra parte, las rutas metabólicas mejoran los comportamientos del metabolismo, interacción con proteínas, y almacenamiento de información genética.

Bibliografía

- [1] *Automata - theory and applications of cellular automata*, 2008.
- [2] L. Acerbi, A. Dennunzio, and E. Formenti, *Conservation of some dynamical properties for operations on cellular automata*, Theoretical Computer Science **410** (2009), 3685 – 3693.
- [3] A. Adamatzky, *Game of life cellular automata*, Springer-Verlag London, 2010.
- [4] M. Al-Rubeai and M. Fussenegger, *Cell engineering vol. 4: Apoptosis*, Kluwer Academic Publishers, 2004.
- [5] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walker, *Molecular biology of the cell*, Garland Science, 2008.
- [6] G. E. Allen and C. Dytham, *An efficient method for sthochastic simulation of biological populations in continuous time*, BioSystems **0** (2009), Article in Press.
- [7] A. Anderson, M. Chaplain, and K. Rejniak, *Single-cell-based models in biology and medicine*, Birkhauser, 2007.
- [8] O. Arino, A. Bertuzzi, A. Gandolfi, E. Sánchez, and C. Sinisgalli, *A model with 'growth retardation' for the kinetic heterogeneity ot tumour cell populations*, Mathematical Biosciences **206** (2007), 185 – 199.
- [9] A. Asthagiri and A. Arkin, *Computacional methods in cell biology*, Elsevir Inc., 2012.
- [10] K. Becker, *Principles and practice of endocrinology and metabolism*, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- [11] George I. Bell, *Cell growth and division iii: Conditions for balanced exponential growth in a mathematical model*, Biophysical Journal **8** (1968), 431 – 444.
- [12] George I. Bell and Ernest C. Anderson, *Cell growth and division i: A mathematical model with applications to cell volume distributions in mammalian suspension cultures*, Biophysical Journal **7** (1967), 329 – 351.
- [13] E. Bittar and N. Bittar, *Principles of medical biology: Cell chemistry and phusiology*, Jai Press Ltd., 1996.
- [14] F. Blanchard, J. Cervele, and E. Formenti, *Some results about the chaotic behavior of cellular automata*, Theoretical Computer Science **349** (2005), 318 – 336.

-
- [15] S. Botelho and F.D.A. Aarao Reis, *Diffusion on complex cellular automata patterns*, Physica A. **260** (1998), 338 – 348.
 - [16] F.B. Briki, J. Clairambault, and B. Perthame, *Analysis of a molecular structured population model with possible polynomial growth for the cell division cycle*, Mathematical and Computer Modelling **47** (2008), 699 – 713.
 - [17] G. W. Brodland, D. I-Li Chen, and J. H. Veldhuis, *A cell-based constitutive model for embryonic epithelia and other planar aggregates of biological cells*, International Journal of Plasticity **22** (2006), 965 – 995.
 - [18] G. Wayne Brodland and Jim H. Veldhuis, *Computer simulations of mitosis and interdependencies between mitosis orientation, cell shape and epithelia reshaping*, Journal of Biomechanics **35** (2002), 673 – 681.
 - [19] G. Cattaneo, E. Formenti, L. Margara, and G. Mauri, *On the dynamical behavior of chaotic cellular automata*, Theoretical Computer Science **217** (1999), 31 – 51.
 - [20] A. Chang, J. A. Dantzig, B. T. Darr, and A. Hubel, *Modeling the interaction of biological cells with a solidifying interface*, Journal of Computational Physics **226** (2007), 1808 – 1829.
 - [21] N. Chen, J. Glazier, J. Izaguirre, and M. Alber, *A parallel implementation of the cellular potts model for simulation of cell-based morphogenesis*, Computer Physics Communications **176** (2007), 670 – 681.
 - [22] S. Chen, A. Jakeman, and J. Norton, *Artificial intelligence techniques: An introduction to their use for modelling environmental systems*, Mathematics and Computers in Simulation **78** (2008), 379 – 400.
 - [23] A. Cobb, *Cell theory*, Science Foundations, 2011.
 - [24] S. Dagley and D. Nicholson, *An introduction to metabolic pathways*, Blackwell Scientific Publications, 1970.
 - [25] A. Deutsch and S. Dormann, *Cellular automaton modeling of biological pattern formation: Characterization, applications, and analysis*, Birkhauser, 2005.
 - [26] A. Douzal-Chouakria, A. Diallo, and F. Giroud, *Adaptive clustering for time series: Application for identifying cell cycle expressed genes*, Computational Statistics and Data Analysis **53** (2009), 1414 – 1426.
 - [27] R. Eils and A. Kriete, *Computational systems biology: From molecular mechanisms to disease*, Elsevier, 2013.
 - [28] M. Elloumi and A. Zomaya, *Algorithms in computational molecular biology: Techniques, approaches and applications*, Wiley Publishing Ltd., 2011.
 - [29] D. Fehily, S. Brubaker, J. Kearney, and L. Wolfinbarger, *Tissue and cell processing: An essential guide*, Wiley-Blackwell Publishing Ltd., 2012.
 - [30] S. Fouliard, S. Benhamida, N. Lenuzza, and F. Xavier, *Modeling and simulation of cell populations interaction*, Mathematical and Computer Modeling **49** (2009), 2104 – 2108.

-
- [31] G. Gaylord and W. Beck, *Life: An introduction to biology*, Harcourt, Brace & World Inc., 1965.
 - [32] S. Gerhold, L. Glebsky, C. Schneider, H. Weiss, and B. Zimmermann, *Computing the complexity for schelling segregation models*, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation **13** (2008), 2236 – 2245.
 - [33] Theodore J. Gordon, *A simple agent model of an epidemic*, Technological Forecasting & Social Change **70** (2003), 397 – 417.
 - [34] S.J. Gould, *The structure of evolutionary theory*, President and Fellows of Harvard College, 2002.
 - [35] R.D. Groot and K.L. Rabone, *Mesoscopic simulation of cell membrane damage, morphology change and rupture by nonionic surfactants*, Biophysical Journal **81** (2001), 725 – 736.
 - [36] P.K. Gupta, *Cell and molecular biology*, Rastogi Publications, 2009.
 - [37] H. Gutowitz, *Cellular automata: Theory and experimentation*, Elsevier Science Publishers, 1991.
 - [38] A. Hoekstra, J. Kroc, and P. Slood, *Simulating complex systems by cellular automata*, Springer-Verlog, 2010.
 - [39] A. Ilachinski, *Cellular automata: A discrete universe*, World Scientific, 2002.
 - [40] I. Iliuta and F. Larachi, *Dynamics of cells attachment, aggregation, growth and detachment in trickle-bed bioreactors*, Chemical Engineering Science **61** (2006), 4893 – 4908.
 - [41] M. Jacobson and N. McCarthy, *Apoptosis: The molecular biology of programmed cell death*, Oxford University Press, 2002.
 - [42] J. Johnson, *Probability and statistics for computer science*, John Wiley & Sons, Inc., 2008.
 - [43] G. Karp, *Cell and molecular biology: Concepts and experiments*, John Wiley & Sons, Inc., 2010.
 - [44] K. Khoshmanesh, A.Z. Kouzani, S. Nahavandi, S. Baratchi, and J.R. Kanwar, *At a glance: Cellular biology for engineers*, Computational Biology and Chemistry **32** (2008), 315 – 331.
 - [45] E. Kregan, *All about mitosis and meiosis*, Teacher Created Materials Publishing, 2008.
 - [46] N. Lahav, *Biogenesis: Theories of life's origin*, Oxford University Press, 1999.
 - [47] A. Law and W. Kelton, *Simulation modeling and analysis*, McGraw-Hill, 1999.
 - [48] C. Lemerle, B. Di Venturi, and L. Serrano, *Space as the final frontier in stochastic of biological systems*, FEBS Letters **579** (2005), 1789 – 1794.
 - [49] J. Lenhard, G. Koppers, and T. Shinn, *Simulation: Pragmatic construction of reality*, Springer, 2006.

-
- [50] H. Lähdesmäki, H. Huttunen, T. Aho, M.-L. Linne, J. Niemi, J. Kesseli, R. Pearson, and O. Yli Harja, *Estimation and inversion of the effects of cell population asynchrony in gene expression time-series*, Signal Processing **83** (2003), 835 – 858.
- [51] Mathias H. Luxner, Jürgen Stampfl, and Heinz E. Pettermann, *Nonlinear simulations on the interaction of disorder and defects in open cell structures*, Computational Materials Science **47** (2009), 418 – 428.
- [52] A. McAinsh, *Mitosis: Methods and protocols*, Humana Press, 2009.
- [53] D. Morgan, *The cell cycle: Principles of control*, New Science Press Ltd., 2007.
- [54] F. Neumann and C. Witt, *Bioinspired computation in combinatorial optimization: Algorithms and their computational complexity*, Springer-Verlag Berlin, 2010.
- [55] N. Ouchi, J. Glazier, J.-P. Rieu, A. Upadhyaya, and Y. Sawada, *Improving the realism of the cellular potts model in simulations of biological cells*, Physica A. **329** (2003), 451 – 458.
- [56] C. Potten and J. Wilson, *Apoptosis: The life and death of cells*, Cambridge University Press, 2005.
- [57] R.G. Reid, *Evolutionary theory: The unfinished synthesis*, Croom Helm Ltd., 1985.
- [58] K. Ruiz-Mirazo and F. Mavelli, *On the way towards 'basic autonomous agents': Stochastic simulations of minimal lipid-peptide cells*, BioSystems **91** (2008), 374 – 387.
- [59] S. Russell and P. Norvig, *Artificial intelligence: A modern approach*, Prentice Hall, 2003.
- [60] J. Schiff, *Cellular automata: A discrete view of the world*, John Wiley & Sons, Inc., 2008.
- [61] Z. Shi, *Advanced artificial intelligence*, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2011.
- [62] M. Sipper, *Machine nature: The coming of age of bio-inspired computing*, McGraw-Hill, 2002.
- [63] C. Smolke, *The metabolic pathways engineering handbook: Fundamentals*, CRC Press, 2010.
- [64] R. Stevenson and J. Hall, *Human malformations and related anomalies*, Oxford University Press, 2006.
- [65] K. Storey, *Functional metabolism: Regulation and adaptation*, John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- [66] E. Tecarro, M. Obeyesekere, and G. Auchmuty, *Mathematical analysis of a 3-variable cell cycle model*, Nonlinear Analysis: Real World Applications **4** (2003), 87 – 107.
- [67] Joanna Tyrcha, *Cell cycle progression*, Comptes Rendus Biologies **327** (2004), 193 – 200.
- [68] John J. Tyson, *Models of cell cycle control in eukaryotes*, Journal of Biotechnology **71** (1999), 239 – 244.

-
- [69] D. Walker, S. Wood, J. Southgate, M. Holcombe, and R. Smallwood, *An integrated agent-mathematical model of the effect on intercellular signalling via the epidermal growth factor receptor on cell proliferation*, Journal of Theoretical Biology **242** (2006), 774 – 789.
 - [70] S. Wolfram, *Cellular automata and complexity: Collected papers*, Addison-Wesley Pub. Co., 1994.
 - [71] L. Yang, Z. Han, W. R. MacLellan, J. Weiss, and Z. Qu, *Linking cell division to cell growth in a spatiotemporal model of the cell cycle*, Journal of Theoretical Biology **241** (2006), 120 – 133.
 - [72] P. Zhang, *The cell cycle and development: redundant roles of cell cycle regulators*, Current Opinion in Cell Biology **11** (1999), 655 – 662.